UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES DE PARIS

UNITÉ D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE
DE BIOLOGIE HUMAINE ET EXPÉRIMENTALE

ANNÉE 1971-1972 SÉRIE E. N° 253

THÈSE

présentée à

L'unité d'enseignement et de recherche de biologie humaine et expérimentale de l'université René Descartes de Paris.

Pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN PHARMACIE

(Diplôme d'État)

par

Claude DEGRELLE - CHEYMOL

Pharmacien - Chargée de Recherche à l'I.N.S.E.R.M.

Contribution à l'étude du métabolisme lipidique de la femme enceinte et de l'unité foeto - placentaire

---

soutenue le : 16 JUIN 1972

JURY : Monsieur M.L. GIRARD — Président

Messieurs A. LEMONNIER, J. AGNERAY — Examinateurs

Madame J. RAULIN — Invitée

UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES DE PARIS

UNITÉ D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE
DE BIOLOGIE HUMAINE ET EXPÉRIMENTALE

ANNÉE 1971-1972

SÉRIE E. N° 253

THÈSE

pésentée à

L'unité d'enseignement et de recherche de biologie humaine et expérimentale de l'université René Descartes de Paris.

Pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN PHARMACIE

(Diplôme d'État)

par

Claude DEGRELLE - CHEYMOL

Pharmacien - Chargée de Recherche à l'I.N.S.E.R.M.

Contribution à l'étude du métabolisme lipidique de la femme enceinte et de l'unité foeto - placentaire

---

soutenue le : 16 JUIN 1972

JURY : Monsieur M.L. GIRARD — Président

Messieurs A. LEMONNIER, J. AGNERAY — Examinateurs

Madame J. RAULIN — Invitée

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU METABOLISME LIPIDIQUE DE LA FEMME ENCEINTE ET DE L'UNITE FOETO - PLACENTAIRE .

Claude DEGRELLE - CHEYMOL , Chargée de Recherche

UNITE D'HEPATOLOGIE INFANTILE, U. 56, I.N.S.E.R.M.
HOPITAL PARROT, 94-LE KREMLIN-BICETRE.

Je dédie ce travail à mon mari, à mes parents, à mes enfants.

Monsieur le Professeur LACOMME, l'instigateur de cette thèse, nous a permis d'aborder un sujet original, dont la réalisation nous a montré l'intérêt grandissant. Nous lui adressons nos sentiments de gratitude et de profond respect.

Monsieur le Professeur GIRARD nous a fait le très grand honneur d'accepter le patronnage de cette thèse et de présider notre jury. Nous le remercions très vivement de l'excellent accueil qu'il nous a toujours réservé et de l'interêt qu'il a manifesté à ce travail.

Madame RAULIN, Maître de recherches au CNRS, a été pour nous un guide précieux en nous prodigant de judicieux conseils et en nous faisant bénéficier de ses connaissances et de sa grande expérience. Elle a bien voulu participer au jury de cette thèse, nous lui adressons nos sentiments de vive gratitude.

Monsieur le Professeur LEMONNIER a suivi le cheminement de ce travail. Nous avons toujours trouvé auprès de lui compréhension, conseils, encouragements. Son soutien efficace a permis l'achèvement de cette thèse. Nous lui gardons une profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur AGNERAY a bien voulu accepter de juger ce travail. Nous l'en remercions bien vivement.

Monsieur le Professeur ALAGILLE nous a permis de mener à bien ce travail dans le cadre de l'unité U 56 de l'INSERM. Nous lui en sommes reconnaissante.

Nous remercions tout particulièrement le Docteur PLANTUREUX qui nous a apporté son concours en réalisant un grand nombre de prélèvements délicats. Qu'il soit assuré de notre grande reconnaissance et de notre respectueuse amitié.

Madame BARTHON, par la qualité de son travail, nous a apporté une aide efficace. Nous joignons à nos remerciements notre sincère amitié.

Pour la présentation du manuscrit, nous avons bénéficié des qualités professionnelles de Mademoiselle BIZE pour la dactylographie et de Monsieur GARNIER pour la photographie. Nous les en remercions bien vivement.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549210_0021

TABLE DES MATIERES

pages

INTRODUCTION GENERALE 1

CHAPITRE I

" MATERIEL ET METHODES "

INTRODUCTION 5

I - ETABLISSEMENT D'UN BILAN LIPIDIQUE 5

A - Dosages chimiques des lipides totaux et des fractions lipidiques 7

1 - Lipides totaux 7

2 - Triglycérides 7

3 - Phospholipides 7

4 - Cholestérol 8

5 - Acides gras non estérifiés 8

B - Etude électrophorétique et tests de floculation des lipoprotéines 9

1 - Lipidogramme 9

2 - Tests de floculation des lipoprotéines 9

II - PREPARATION DES EXTRAITS DESTINES AU FRACTIONNEMENT DES LIPIDES SERIQUES 10

A - Précautions inhérentes à l'extraction, la séparation et la conservation des lipides 10

B - Choix d'une méthode 11

C - Description de la méthode de FOLCH 11

1 - Réactifs 11

2 - Mode opératoire 11

III - FRACTIONNEMENT DES DIFFERENTES CLASSES DE LIPIDES 12

A - Chromatographie sur colonne 12

1 - Réactifs 13

2 - Préparation de la colonne 13

3 - Chromatographie proprement dite 14

B - Chromatographie sur couche mince 15

1 - Contrôle de la chromatographie sur colonne 15

a - Description de la technique utilisée 15

b - Contrôle des fractions lipidiques 16

2 - Chromatographie préparative sur plaque 18

IV - FRACTIONNEMENT DES ACIDES GRAS DES DIFFERENTES FRACTIONS LIPIDIQUES PAR CHROMATOGRAPHIE EN PHASE GAZEUSE. 19

A - Préparation des esters méthyliques 19

1 - Réactifs 20

2 - Mode opératoire 20

B - Chromatographie en phase gazeuse proprement dite 21

1 - Appareillage 21

2 - Conditions d'utilisation 21

a - Choix des colonnes 21

b - Réglage des débits gazeux 22

c - Injection et réalisation du chromatogramme 22

C - Interprétation des chromatogrammes 22

1 - Etalonnage 22

2 - Planimétrie 24

V - DOSAGES HORMONAUX 24

A - Hydrolyse et extraction 24

B - Purification et dosage du prégnandiol 25

C - Purification et dosage des oestrogènes 25

D - Eliminations hormonales normales au cours de la grossesse 25

CHAPITRE II

"ETUDE ANALYTIQUE DES LIPIDES TOTAUX, DES FRACTIONS LIPIDIQUES ET DES ACIDES GRAS DU SERUM DE LA FEMME ENCEINTE - EVOLUTION AU COURS DE LA GROSSESSE."

INTRODUCTION 26

I - PROTOCOLE D' ETUDE 28

A - Témoins 28

B - Femmes enceintes 28

II - RESULTATS 29

A - Témoins 29

1 - Lipides totaux et fractions lipidiques 29

2 - Composition centésimale en acides gras 29

B - Femmes enceintes - Evolution des lipides au cours de la grossesse 36

1 - Lipides totaux et fractions lipidiques 36

2 - Variation de la lipémie en rapport avec la production d'oestrogènes au cours de la grossesse 38

3 - Variations des lipoprotéines 39

a - Lipidogramme 39

b - Test de BURSTEIN 40

4 - Composition centésimale en acides gras 41

a - Acides gras totaux 46

b - Esters du cholestérol 46

c - Phospholipides 49

d - Triglycérides 50

e - Acides gras libres 50

III - DISCUSSION 54

A - Rappel de lipophysiologie 54

B - Modifications hormonales au cours de la grossesse 55

1 - Hormones stéroïdes 55

a - Les oestrogènes 55

b - Progestérone 57

2 - Hormones protéiques d'origine placentaire 57

a - Hormone chorionique gonadotrope 57

b - Hormone chorionique somato-mammotrophique 57

3 - Autres hormones 59

a - Insuline 59

b - Cortisol 59

c - Hormones hypophysaires 60

d - Hormones thyroïdiennes 60

C - Essai d'interprétation endocrinienne de l'hyperlipémie gravidique 61

1 - L'imprégnation oestrogénique est-elle responsable des modifications importantes des lipides plasmatiques et des lipoprotéines observées au cours de la grossesse? 61

a - Lipides plasmatiques 61

b - Lipoprotéines 62

c - Oestrogènes et composition centésimale en acides gras 64

2 - Rôle de HCS - Interrelation des métabolismes lipidique et glucidique 66

a - Lipolyse 66

b - Lipogénèse 67

D - Conclusion 67

CHAPITRE III

"APPORT LIPIDIQUE DE LA MERE AU FOETUS".

INTRODUCTION 70

I - RAPPEL MORPHOLOGIQUE ET PHYSIOLOGIQUE DU PLACENTA 71

A - Rappel morphologique 71

B - Circulation foeto-maternelle 75

II - PROTOCOLE D'ETUDE 76

A - Prélèvements sanguins 76

1 - En amont du foetus 76

2 - En aval du foetus 76

B - Choix des enfants 77

1 - Enfants témoins 77

2 - Enfants hypotrophiques 78

3 - Enfants hypertrophiques 79

III - RESULTATS 79

A - Enfants témoins 79

1 - Composition lipidique du sérum maternel et du sérum de la veine ombilicale 79

a - Lipides totaux et fractions lipidiques 79

b - Lipoprotéines et tests de floculation 80

2 - Composition centésimale en acides gras des fractions lipidiques 83

a - Lipides totaux 83

b - Esters du cholesterol 84

c - Phospholipides 84

d - Triglycérides 88

e - Acides gras non estérifiés 88

B - Enfants hypotrophiques 92

1 - Composition lipidique du sérum maternel et du sérum de la veine ombilicale 92

a - Sérum maternel 93

b - Sérum de la veine ombilicale 93

2 - Composition centésimale des différentes fractions lipidiques 93

C - Enfants hypertrophiques 98

1 - Composition lipidique du sérum maternel et du sérum de la veine ombilicale 98

2 - Composition centésimale des différentes fractions lipidiques 99

IV - DISCUSSION

Introduction : Position du problème 100

A - Travaux antérieurs 100

1 - Preuve d'un passage placentaire 100

a - Chez l'animal 100

b - Chez l'Homme 103

2 - Facteurs influençant le passage 106

a - Age de la gestation 106

b - Etat nutritionnel de la mère 107

c - Connaissances actuelles du passage lipidique sur le plan ultrastructural du placenta 107

B - Apport personnel - Interprétation de nos résultats 112

1 - Passage placentaire 112

2 - Rôle métabolique du placenta 113

3 - Hypotrophie foetale 116

CHAPITRE IV

"ETUDE DES LIPIDES DU SANG EFFERENT DE L'UNITE FOETO-PLACENTAIRE ET DU LIQUIDE AMNIOTIQUE". II9

Première partie : Sang efférent de l'unité foeto-placentaire.

INTRODUCTION II9

I - PROTOCOLE D'ETUDE II9

II - RESULTATS I20

1 - Composition lipidique du sérum maternel, de la veine et des artères ombilicales I20

2 - Composition centésimale des différentes fractions du sérum maternel, de la veine et des artères ombilicales I23

III - DISCUSSION I23

Deuxième partie : Les acides gras du liquide amniotique I28

CONCLUSION GENERALE I32

La croissance du foetus humain in utero est d'une constance remarquable comme en témoignent les très faibles variations statistiques du poids de naissance d'une population de nouveau-nés normaux. Cette croissance est soumise aux apports maternels, par voie trans-placentaire, de molécules élémentaires : les oses et les amino-acides sont suffisamment hydrophiles pour diffuser passivement, les acides gras font nécessairement intervenir un mécanisme de transfert actif. Les souffrances foetales ayant fréquemment pour origine une altération du placenta, le Professeur LACOMME nous proposa en 1964 d'étudier le métabolisme lipidique chez le nouveau-né hypotrophique. Une carence d'apport en acides gras, essentiels ou non, pourrait expliquer un trouble de croissance : on connait, en effet, le rôle structural fondamental des lipides dans la plupart des tissus, plus particulièrement au niveau des membranes cellulaires et leur rôle de réserve dans le tissu adipeux foetal.

Lorsque nous avons abordé ce travail, différents chercheurs (1, 7, 9, 41, 84, 91, 96, 112, 125, 131) avaient constaté l'existence d'une hyperlipémie chez la Femme enceinte et d'une hypolipémie chez le foetus. Aucune explication valable n'était donnée sur cette observation. Il était cependant évident qu'il existait un trouble du métabolisme lipidique chez la mère et une différence de concentration importante des lipides sanguins de part et d'autre de la barrière placentaire.

D'autres auteurs (48, 66, 93, 127) ont étudié ce phénomène chez l'animal : étant donné les différences endocriniennes et de type placentaire d'une espèce à l'autre, il est difficile de transposer leurs

résultats à l'espèce humaine. Par ailleurs, il est impossible d'effectuer des études métaboliques chez la Femme enceinte et l'unité foeto-placentaire : l'injection de précurseurs radio-actifs est proscrite à cause des effets secondaires éventuels des rayonnements sur le développement de l'embryon, et les expériences de perfusion d'unités foeto-placentaires obtenues par avortement provoqué ne sont pas pensables pour des raisons d'ordre légal et moral.

Les seules voies d'accès à des études métaboliques restent donc l'analyse minutieuse des lipides circulants chez la mère au cours de la grossesse et chez le foetus au moment de la parturition. Les prélèvements sanguins séparés de la veine et des artères ombilicales, ainsi que le receuil de liquide amniotique par amniocentèse nous ont permis de mieux explorer le métabolisme lipidique chez le foetus.

Nous avons donc orienté notre travail dans le sens d'une analyse complète des lipides plasmatiques et du fractionnement des acides gras par chromatographie gaz-liquide chez la Femme enceinte et le foetus à terme. Les premiers résultats ([22]), que nous avons obtenus en 1964, ont fait la preuve d'une répartition inégale des acides gras insaturés de part et d'autre de la barrière placentaire. Etant donnée l'importance métabolique reconnue aux acides gras indispensables polyinsaturés, nécessaires à la croissance et précurseurs des prostaglandines, nous avons poursuivi et complété ce travail. Nous avons d'abord étudié l'évolution des différentes fractions lipidiques, de leurs acides gras dans le sérum de la Femme enceinte au cours de la grossesse, puis, nous avons exploré les lipides circulants et amniotiques de l'unité foeto-placentaire.

L'ensemble des résultats que nous avons obtenus fait l'objet d'une discussion portant sur l'origine du trouble du métabolisme des lipides chez la Femme enceinte, sur le passage trans-placentaire des lipides maternels et sur le métabolisme lipidique du foetus.

TABLEAU I

NOMENCLATURE, STRUCTURE CHIMIQUE ET FILIATION
DES ACIDES GRAS POUVANT ETRE TROUVES DANS LE SERUM HUMAIN

Structure chimique	Positions des doubles liaisons comptées à partir		Nomenclature systématique	Nom commun	Famille
	du COOH	du CH3			
C10 :0			n-décanoïque	Ac. caprique	
C12 :0			n-dodécanoïque	Ac. laurique	
C14 :0			n-tétradécanoïque	Ac. myristique	
C14 :1	9		9-tétradécènoïque	Ac. myristoléique	
C15 :0			n-pentadécanoïque		
C16 :0			n-hexadécanoïque	Ac. palmitique	
C16 :1	9	7	9-hexadécènoïque	Ac. palmitoléique	palmitoléique
C17 :0			n-heptadécanoïque	Ac. margarique	
C18 :0			n-octodécanoïque	Ac. stéarique	
C18 :1	9	9	9-octodécènoïque	Ac. oléique	oléique
C18 :2	9 - 12	6 - 9	9-12-octodécadiénoïque	Ac. linoléique	linoléique
C18 :3	9-12-15	3-6-9	9 - 12 - 15 - octodécatriènoïque	Ac. linolénique	linolénique
C20 :3	5-8-11	9-12-15	5 - 8 - 11 - eicosatriénoïque		oléique
C20 :3	8-11-14	6-9-12	8 - 11 - 14 - eicosatriénoïque	Ac. homo γ linolénique	linoléique
C20 :4	5-8-11-14	6-9-12-15	5 - 8 - 11 - 14 - eicosatétraénoïque	Ac. arachidonique	linoléique

ABREVIATIONS UTILISEES DANS LE TEXTE

L T	=	Lipides totaux
E C	=	Esters du cholestérol
C L	=	Cholestérol libre
T G	=	Triglycérides
D G	=	Diglycérides
M G	=	Monoglycérides
P L	=	Phospholipides
A G L	=	Acides gras libres
A G N E		Acides gras non estérifiés
C C	=	Chromatographie sur colonne
C C M	=	Chromatographie sur couche mince
C G L	=	Chromatographie gaz liquide
M	=	Mère
V O	=	Veine Ombilicale
A O	=	Artère ombilicale

C H A P I T R E

I

MATERIEL ET METHODES

L'étude des lipides plasmatiques et tissulaires a progressé considérablement ces dernières années, grâce à l'emploi de nouvelles méthodes de fractionnement, la réalisation de ce travail a fait largement appel aux différentes techniques de chromatographie (sur colonne, sur couche mince et en phase gazeuse) utilisées aussi bien dans un but analytique que préparatif.

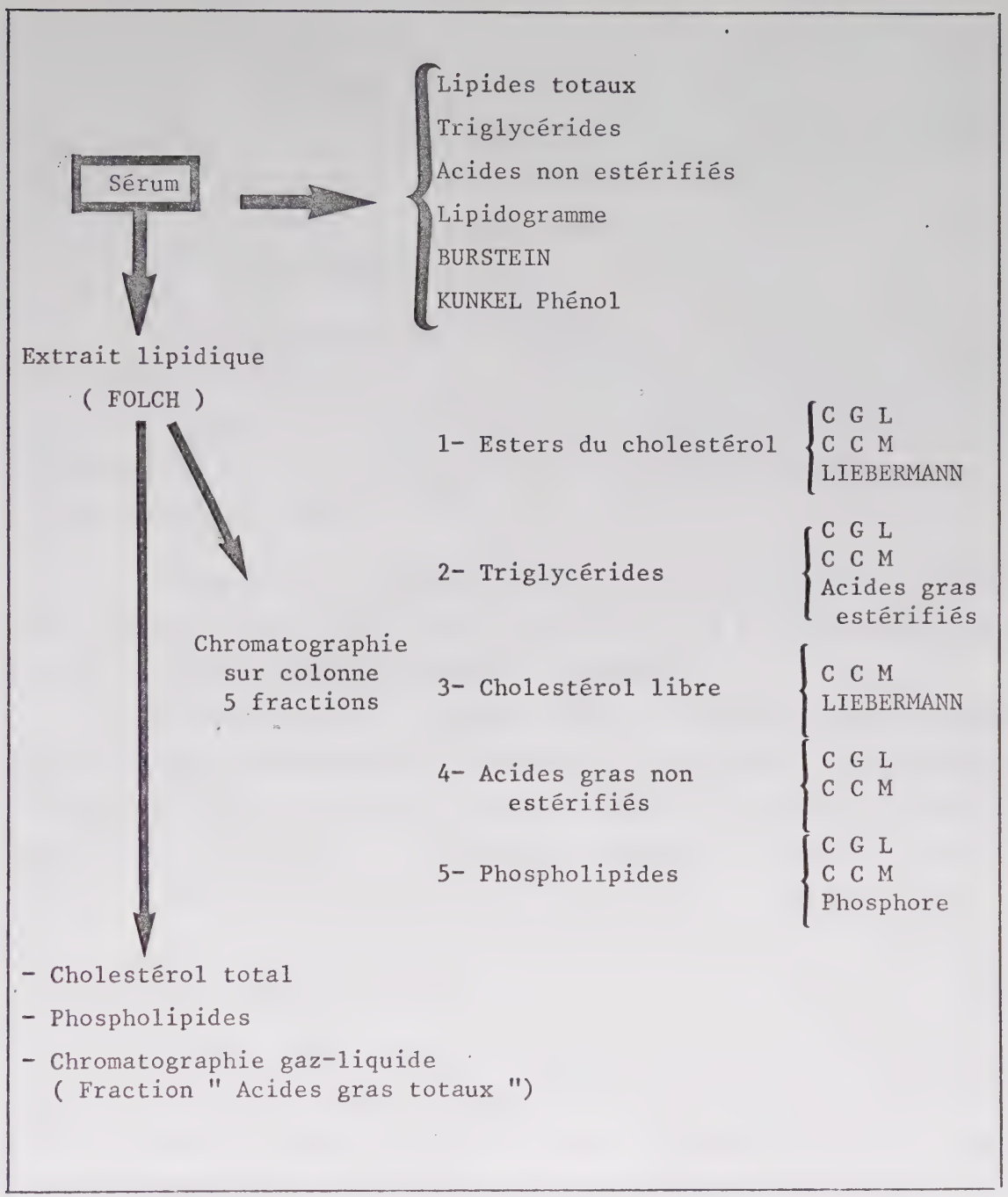
Nous avons sélectionné les méthodes analytiques du dosage des lipides dont la précision et la reproductibilité étaient bien établies. Nous exposerons seulement le principe de ces méthodes.

Par ailleurs, d'autres méthodes ont nécessité une mise au point préalable dont nous exposerons les paramètres. De même, nous avons été amenée, au cours de la réalisation de ce travail, à remplacer une technique de dosage par une autre qui nous paraissait mieux adaptée et plus précise. Nous justifierons alors les raisons de ce choix.

I - ETABLISSEMENT DU BILAN LIPIDIQUE

Il nous a été parfois difficile de réaliser, et ceci principalement pour le sérum des vaisseaux ombilicaux, l'ensemble des analyses constituant ce qu'il est convenu d'appeler le " bilan lipidique ". En effet, de faibles quantités de prélèvement alliées à un sérum renfermant peu de lipides nous ont souvent obligée à faire un choix pour tel ou tel dosage qui nous paraissaît plus important.

L'ensemble des opérations habituellement réalisées est schématisé par la Figure I.



F I G U R E I

C G L = Chromatographie gaz-liquide

C C M = Chromatographie sur couche mince

A - DOSAGES CHIMIQUES DES LIPIDES TOTAUX ET DES FRACTIONS LIPIDIQUES

1° - Lipides totaux

Les lipides totaux ont été dosés par gravimétrie de l'extrait lipidique total utilisé, après la pesée, au fractionnement chromatographique.

2° - Triglycérides

Les triglycérides ont été dosés par la méthode de VAN HANDEL et ZILVERSMIT ([129]). Après saponification par la potasse alcoolique, le glycérol est oxydé par le periodate en acide formique et formaldéhyde. Ce dernier est dosé par photométrie de la réaction colorée donnée avec l'acide chromotropique.

Sur une partie aliquote de la fraction " Triglycérides " éluée après chromatographie sur colonne, nous avons dosé les acides gras estérifiés selon la méthode de JARRIER et POLONOWSKI ([55]).

Un traitement par l'hydroxylamine en milieu alcalin transforme les acides gras estérifiés en hydroxamates. Ces derniers sont dosés par photométrie après leur transformation en complexe ferrique. Ce dosage nous a permis de contrôler le rendement d'élution de la chromatographie qui est compris entre 85 et 100%.

3° - Phospholipides

Les phospholipides ont été évalués d'après le taux de phosphore minéral dosé par la méthode de DELSAL ([27]) d'une partie aliquote de l'extrait lipidique préparé selon la technique de FOLCH. En vue du contrôle de la chromatographie sur colonne, une partie aliquote de l'éluat n° 5 renfermant les phospholipides a été analysée par la même méthode.

Le phosphore est transformé, après minéralisation par l'acide sulfurique pur en orthophosphate minéral qui donne avec le molybdate d'ammonium un complexe phospho-molybdique. Ce complexe est réduit en oxydes molybdeux bleus dosés par photométrie.

4° - Cholestérol

Le cholestérol a été dosé par photométrie de la réaction colorée donnée avec H_2SO_4 et l'anhydride acétique (LIEBERMANN BURCHARD) sur des parties aliquotes de l'extrait lipidique (cholestérol total), de l'éluat n° 1 (cholestérol estérifié) et de l'éluat n° 3 (cholestérol libre). L'ensemble de ces résultats nous a permis d'établir le rapport d'estérification du cholestérol.

5° - Acides gras non estérifiés

Au début de notre travail, les acides gras non estérifiés ont été dosés selon la méthode de DUNCOMBE ([28]) en utilisant 500 µl de sérum. Les acides gras, sans extraction préalable, sont transformés en savons de cuivre au sein d'un milieu hydrochloroformique. Les savons se rassemblent dans la phase organique inférieure. Sur une partie aliquote de cette dernière, le métal est dosé photométriquement par formation d'un complexe avec le diéthyldithiocarbamate de sodium.

Ultérieurement, nous avons préféré employer, après adaptation, la méthode décrite par NOVAK ([87]).

Les acides gras transformés en savons de cobalt sont dosés par photométrie du complexe coloré donné par le métal avec l'α-nitroso-β-naphtol.

Cette technique possède par rapport à la précédente méthode un certain nombre d'avantages :

- c'est une microméthode : on opère sur 100 µl de sérum;
- les acides gras sont extraits au préalable par le mélange de DOLE (isopropanol/isooctane/H_2SO_4N 40 : 10 : 1 V/v).

Il est donc possible, après extraction des acides gras non estérifiés dans les 5 heures qui suivent le prélèvement, de conserver dans des tubes rodés à +4°C les extraits en vue de grouper les analyses.

- il y a moins d'erreurs dûes à la technique, car, contrairement à la méthode de DUNCOMBE, les sels métalliques d'acides gras se rassemblent dans la phase organique surnageante où il est facile de les prélever sans risques de contamination par la phase aqueuse.

Cette microméthode est sensible et reproductible, on ne peut lui reprocher que sa longueur d'éxécution. Les valeurs normales sont comprises entre 0,20 et 0,40 mEq/litre.

B - ETUDE ELECTROPHORETIQUE ET TESTS DE FLOCULATION DES LIPOPROTEINES

1° - Lipidogramme

Les premières électrophorèses ont été réalisées sur papier, la migration se faisant au travers d'un tampon véronal-véronal sodique à pH 8, 6. On séparaît les α lipoprotéines et les β lipoprotéines (β + traînée) dont les pourcentages étaient déterminés par densitométrie après coloration au noir Cérol. Nous avons utilisé ensuite un nouveau support, l'acétate de cellulose qui révèle après migration, hydrolyse du support et coloration par le rouge Ciba, 4 fractions lipoprotéiques : pré-α, α, pré-β et β, la séparation est nette et la lecture peut se faire aisément par densitométrie (16). Les valeurs normales du rapport : β/α lipoprotéines sont comprises entre 2 et 3.

2° - Tests de floculation des lipoprotéines

a - Test de BURSTEIN (12)

L'héparine en milieu calcique entraîne la floculation de l'ensemble des β lipoprotéines (β et préβ). La lecture est réalisée par opacimétrie. Les valeurs normales, exprimées en centièmes de densité optique pour l'appareil utilisé (JOBIN et YVON, type Maroc), sont comprises entre 35 et 45 unités.

b - Test de KUNKEL au phénol (68)

Ce test réalise la floculation des lipoprotéines par une solution saline de phénol à un pH déterminé. Les valeurs normales établies comme précédement sont inférieures à 40 unités.

II - PREPARATION DES EXTRAITS DESTINES AU FRACTIONNEMENT DES LIPIDES SERIQUES.

A - PRECAUTIONS INHERENTES A L'EXTRACTION, LA SEPARATION ET LA CONSERVATION DES LIPIDES.

Pour être assuré d'obtenir des résultats satisfaisants, il est nécessaire de s'entourer d'un certain nombre de précautions concernant la pureté des solvants et des réactifs, la propreté de la verrerie et la conservation des extraits lipidiques.

Les solvants doivent être rectifiés avant usage sauf s'ils sont de très bonne qualité commerciale. Les produits MERCK nous ont donné toutes satisfactions dans ce domaine.

La verrerie utilisée doit être rigoureusement propre, lavée au mélange sulfochromique et abondamment rincée à l'eau distillée. L'emploi de récipients rodés ou bouchés au téflon est indispensable. Les rodages doivent être graphités.

Afin d'éviter l'altération des lipides insaturés, l'évaporation des extraits doit être réalisée sous vide, à une température inférieure à 40°C ou mieux sous atmosphère d'azote. Il est recommandé d'ajouter aux extraits un antioxydant (acide nordihydroguaïarétique : NDGA à 1/100 du poids de lipide utilisé). La conservation des extraits avant leur traitement doit se faire en solution organique. Des solvants instables tels que l'éther ou le chloroforme doivent être bannis. Nous préconisons la mise en solution dans l'éther de pétrole et la conservation à -20°C.

B - CHOIX D'UNE METHODE D'EXTRACTION

Les méthodes d'extraction des lipides nécessitent toutes un mélange binaire comportant un agent dénaturant des protéines associé à un solvant des lipides. L'extraction peut être réalisée par différents mélanges : soit à chaud par l'éthanol-éther (BLOOR), soit à froid par le méthanol-méthylal (DELSAL) ou le méthanol-chloroforme (FOLCH).

Nous avons retenu cette dernière méthode ([34]) qui présente deux avantages :

- elle préserve au mieux l'intégrité des composés insaturés,
- elle réalise une extraction quasi totale de l'ensemble des fractions lipidiques. En effet, dans les autres techniques l'extraction des phospholipides n'est pas complète en raison du caractère hydrophile de ces substances qui ont tendance à rester en partie dans la phase aqueuse.

La méthode de FOLCH évite cet inconvénient : elle permet, en effet, grâce à l'emploi d'une solution aqueuse de force ionique faible de réaliser un partage intégral des phases en présence.

Malgré les manipulations un peu complexes qu'exige cette méthode, celle-ci constitue la méthode de référence.

C - DESCRIPTION DE LA METHODE DE FOLCH

1 - Réactifs

- Solution aqueuse de CaC12 à 0.02%
- Chloroforme / méthanol 2: I V/V
- Chloroforme / méthanol / $CaCl_2$ à 0.02% 3: 48: 47 V/V
- $Na_2 SO_4$ anhydre P. A.
- Ether de Pétrole 40-60° P. A.

2 - Mode opératoire

Verser un volume de sérum (0.5 ml à 7 ml) goutte à goutte en agitant dans 19 volumes de mélange chloroforme-méthanol.

Laisser reposer 10 minutes. Filtrer pour éliminer les protéines. Rincer le filtre par un volume du mélange d'extraction. Ajouter ensuite la solution calcique dans la proportion de 4 fois le volume du sérum initial et agiter énergiquement. Laisser se séparer les phases 12h. à 4° C.

Eliminer la plus grande partie de la phase aqueuse supérieure par aspiration. L'interphase est lavée par une petite quantité de chloroforme-méthanol-chlorure de calcium avec agitation circulaire. Laisser reposer. Après aspiration du liquide de lavage, cette opération est répétée deux fois.

Ajouter ensuite une quantité minimale de méthanol de manière à obtenir une phase parfaitement homogène. Evaporer sous vide à une température inférieure à 40° C. Reprendre le résidu par un mélange de chloroforme et d'éther de pétrole et dessécher sur sulfate de sodium anhydre. Après filtration, évaporer les solvants en s'entourant des mêmes précautions.

III - FRACTIONNEMENT DES DIFFERENTES CLASSES DE LIPIDES

A - CHROMATOGRAPHIE SUR COLONNE

Après avoir étudié les acides gras d'un extrait lipidique total (22) nous avons voulu élargir nos investigations en étudiant les acides gras de chaque fraction lipidique.

Nous avons eu recours pour cela à la chromatographie sur colonne, méthode préparative permettant d'éluer suffisamment de substances en vue de l'analyse chromatographique en phase gazeuse.

Cette méthode décrite et appliquée par différents auteurs (2, 30, 32, 49, 78) est une chromatographie d'adsorption sur acide silicique, le chromatogramme étant développé à l'aide d'un gradient discontinu de solvants de polarité croissante.

Ayant effectué des essais préliminaires utilisant les techniques proposées par MARINETTI (78) d'une part, et par ETIENNE et POLONOVSKI (30) d'autre part, nous avons remarqué par l'étude des

courbes d'élution qu'il existait un certain chevauchement d'un certain nombre de fractions notamment les fractions 1 et 2, et 4 et 5. Nous avons donc été amenée à reprendre l'étude de ces méthodes pour y apporter un certain nombre de modifications concernant en particulier la composition des systèmes d'élution et les volumes mis en jeu.

Nous indiquons ci-dessous le mode opératoire que nous préconisons à la suite de notre étude.

1 - Réactifs

- Acide silicique (MALLINCRODT - 100 mesh)
- Chloroforme P.A.
- Ether de Pétrole 40-60° P.A.
- Ether éthylique (exempt de peroxydes)
- Méthanol P.A.

2 - Préparation de la colonne

- Réactiver l'acide silicique par passage à l'étuve à 100°C pendant 12 heures. La réactivation préalable de l'adsorbant est une opération essentielle pour éviter l'intervention des phénomènes de partage.

- Laver ensuite plusieurs fois l'adsorbant par du méthanol afin d'éliminer les grains fins qui restent en suspension. La taille des grains qui conditionne la vitesse de filtration doit être aussi uniforme que possible pour obtenir une homogénéité satisfaisante de la colonne d'une part, et une finesse suffisante des limites séparant les zones de substances chromatographiées, d'autre part.

- Remplir la colonne de verre (0,5 cm x 30 cm) en une seule fois pour obtenir une bonne homogénéité.

- Tasser la colonne en évitant soigneusement les bulles d'air et recouvrir d'une pellicule de sable. L'acide silicique doit constituer après sédimentation une colonne de 7 à 8 cm de hauteur pour un extrait correspondant à 4-5 ml de sérum°.

° Le degré de séparation semble croître, pour un même adsorbant, comme le rapport L/D^2 de la longueur au carré du diamètre. On obtient donc une meilleure séparation en utilisant des colonnes aussi longues et aussi fines que possible. Mais, les problèmes de remplissage viennent limiter l'intérêt de cet argument théorique, et en élution ce rapport est en général de l'ordre de 20 (ici $L/D^2 = 28$).

- Laver la colonne dans le but d'abaisser la polarité successivement par :

- 50 ml de méthanol
- 10 ml d'éther éthylique
- 50 ml d'éther de Pétrole (versé en 3 fois)

3 - Chromatographie proprement dite

- Reprendre l'extrait lipidique total préparé selon la méthode de FOLCH et l'introduire en haut de la colonne d'acide silicique.

- Former le chromatogramme en recueillant et en conservant l'effluent. Celui-ci peut en effet contenir des esters du cholestérol et sera mélangé avec l'éluat n° 1.

- Développer le chromatogramme par une série de mélanges de polarité croissante :

- 30 ml d'éther de pétrole contenant 1% d'éther éthylique : esters du cholestérol

- 20 ml d'éther de pétrole contenant 5% d'éther éthylique : triglycérides

- 50 ml d'éther de pétrole contenant 10% d'éther éthylique : cholestérol libre

- 20 ml d'éther de pétrole contenant 50% d'éther éthylique : acides gras non estérifiés.

L'élution des phospholipides est réalisée par 60 ml d'un mélange beaucoup plus polaire :

Méthanol	50 V
Chloroforme	35 V
Ether éthylique	15 V

Prendre toutes les précautions pour éviter l'évaporation des solvants au cours de la chromatographie.

Régler le débit moyen aux environs de 2 ml par minute, soit une goutte par seconde. Cette vitesse optimum a été déterminée expérimentalement en fonction de la grosseur des grains. Elle ne doit pas être plus rapide sinon l'équilibre d'adsorption entre phase liquide et phase

solide n'a pas le temps de s'établir. Elle ne doit pas non plus être plus lente sinon la diffusion vient perturber les frontières. On a intérêt à la maintenir très régulière.

Toutes ces opérations doivent être conduites à une température aussi constante que possible pour que l'élution soit reproductible pour chaque système d'élution.

L'influence de la température est en effet primordiale. Une élévation de température a deux effets :

- modification des vitesses d'adsorption et désorption
- diminution du taux d'adsorption

Une partie aliquote de chaque fraction est conservée pour le dosage du constituant chimique correspondant afin d'établir le rendement par rapport à l'extrait lipidique total et d'évaluer ainsi la qualité de la chromatographie.

B - CHROMATOGRAPHIE SUR COUCHE MINCE

1 - Contrôle de la chromatographie sur colonne

La chromatographie sur couche mince d'acide silicique selon STAHL ([114]), qui met en jeu des phénomènes d'adsorption analogues à ceux de la chromatographie sur colonne, nous a permis d'apprécier la pureté des différentes fractions lipidiques éluées lors de l'application de cette dernière technique.

a - Description de la technique utilisée :

Les plaques (20 x 20 cm) d'acide silicique de 0,25 mm d'épaisseur ont été préparées soit manuellement (gel de silice MERCK 7731 sans liant), soit industriellement (Kieselgel MERCK avec Ca SO_4 comme liant). Ces plaques ont toujours été réactivées à l'étuve à 100° pendant 2 heures avant usage.

Reprendre, après évaporation d'une quantité d'éluat correspondant au 1/5 ou au 1/10 du volume recueilli pour une fraction donnée, le résidu par 0,10 ml de chloroforme et le déposer en point à l'aide d'une micropipette HAMILTON.

Espacer régulièrement les dépôts tous les deux cm environ. Les disposer à 3 cm du bord inférieur de la plaque et à 4 cm au moins du bord latéral.

Le mélange utilisé pour la phase mobile est le suivant :

- Ether de pétrole (60° - 80°) P.A.
- Ether éthylique P.A.
- Acide acétique P.A.

Placer la plaque dans une cuve à chromatographie préalablement saturée par la phase mobile pendant 2 heures. Laisser migrer le temps nécessaire pour que le front du solvant arrive à 2 cm du bord supérieur de la plaque (65 à 70 mm environ).

Sécher la plaque 5 mn à l'air libre et la révéler par les vapeurs d'iode ou par pulvérisation d'acide sulfurique dilué.

b - Contrôle des fractions lipidiques (Figure 2).

En prenant comme critère de pureté pour une classe déterminée de lipides l'obtention d'une seule tâche nous remarquons que :

- les fractions correspondant aux esters du cholestérol (fraction 1), triglycérides (fraction 2) et phospholipides (fraction 5) sont pures (Figure 2 - Photo A),

- la fraction correspondant au cholestérol libre (fraction 3) est contaminée par les acides gras non estérifiés ce qui diminue d'autant la fraction correspondant à ces derniers (fraction 4) proportionnellement peu importante,

- la forme de la tache correspondant aux acides gras non estérifiés permet de penser qu'elle peut être contaminée par d'autres constituants que les acides gras.

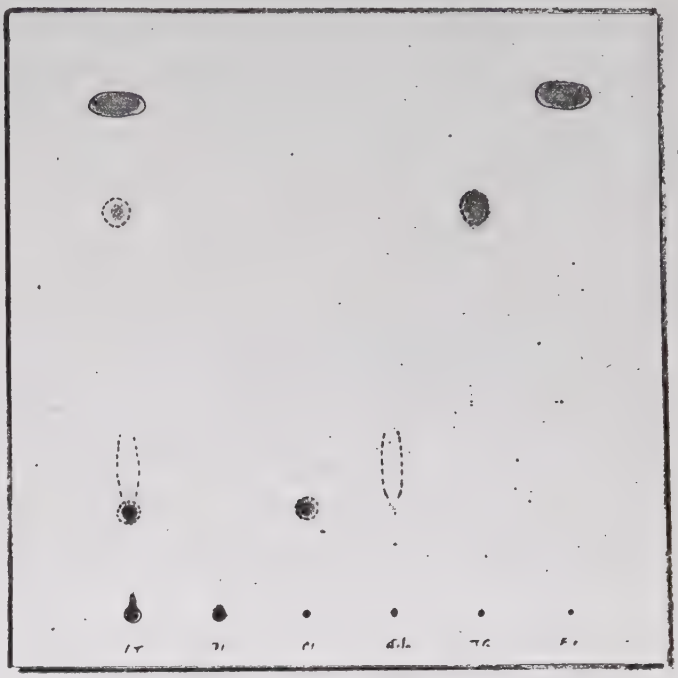
Dans le but de vérifier l'homogénéité des fractions ainsi séparés nous avons mis en oeuvre la technique de SKIPSKI ([110]) qui permet d'améliorer la résolution des constituants et en outre de séparer les di- et monoglycérides. Cette méthode utilise une double migration dans le même sens avec deux systèmes solvants différents.

FIGURE 2

CRITERES DE PURETE DES FRACTIONS CHROMATOGRAPHIQUES

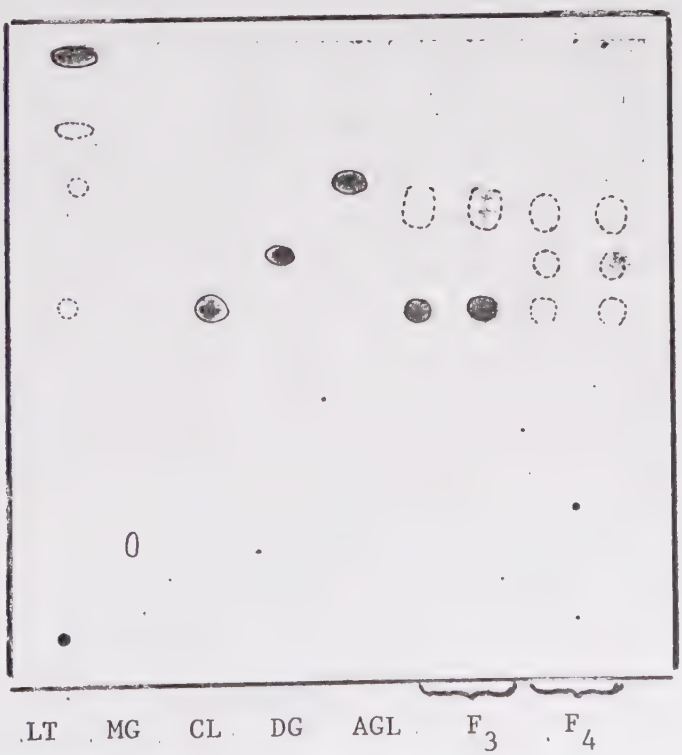
Elution sur colonne

(Photo A)



Elution sur plaque préparative

(Photo B)



Migration des fractions 3 "cholestérol libre" et 4 "acides gras non estérifiés" éluées sur colonne en présence d'étalons.

(Photo C)

Solvant 1 :

- Ether isopropylique P.A. 96 V.
- Acide acétique P.A. 4 V.

Laisser migrer sur 13 cm.

Solvant 2 :

- Ether de pétrole P.A. 90 V.
- Ether éthylique P.A. 10 V.
- Acide acétique P.A. 1 V.

Laisser migrer sur 19 cm.
Sécher la plaque et révéler.

Dans ces conditions et en s'entourant d'étalons d'acide gras (acide oléique), de cholestérol libre, de diglycérides (dioléine) et de monoglycéride (monooléine) nous n'avons observé aucune modification au niveau des fractions 1, 2 et 5. En revanche nous avons constaté que la fraction 3 "cholestérol libre" renfermait la majorité du cholestérol libre et une fraction relativement importante des acides gras non estérifiés.

De même la fraction 4 "acides gras libres" contenait peu de cholestérol libre, peu d'acides gras non estérifiés, pas de monoglycérides mais une certaine quantité de diglycérides (Figure 2 - photo C).

2 - Chromatographie préparative sur plaque

Les résultats précédents nous montrent que la chromatographie sur colonne n'est pas exempte de critique dans la mesure ou elle ne permet pas de séparer parfaitement toutes les fractions lipidiques. C'est la raison pour laquelle nous avons proposé en collaboration avec C. MAC LEOD un autre procédé préparatif de séparation utilisant la chromatographie sur plaque de forte épaisseur (2 mm). La description de cette méthode ainsi que son étude critique par rapport à la chromatographie sur colonne sont décrites par ailleurs ([25]).

Cette méthode présente un certain nombre d'avantages pratiques.

- Standardisation des conditions d'expérience,
- Rapidité d'exécution,
- Visualisation d'emblée de la séparation par révélation d'une plaque témoin,
- Possibilité d'archivage,

- Meilleure séparation des classes de lipides (Figure 2 - Photo B).

Par contre nous avons remarqué une certaine divergence du pourcentage des acides polyinsaturés des acides gras libres et des phospholipides isolés selon l'une et l'autre méthode. De plus, l'élution après chromatographie en couche préparative ne permet pas de récupérer la totalité de certaines fractions plus fortement adsorbées notamment les phospholipides. Ceci excluait donc la possibilité d'obtenir une évaluation quantitative absolue des acides gras constitutifs et d'établir un rendement permettant, en outre, de tester la chromatographie sur colonne.

Nous n'avons pas voulu, en fonction de ces remarques et dans le souci de maintenir l'uniformité de nos résultats commencés selon une autre méthode, utiliser cette technique malgré ses avantages pratiques indéniables.

IV - FRACTIONNEMENT DES ACIDES GRAS DES DIFFERENTES FRACTIONS LIPIDIQUES PAR CHROMATOGRAPHIE EN PHASE GAZEUSE.

Le pourcentage des acides gras constitutifs de l'extrait lipidique total et de chaque classe de lipides a été déterminée par chromatographie en phase gazeuse après transformation préalable des acides gras en esters méthyliques plus volatils.

A - PREPARATION DES ESTERS METHYLIQUES

Parmi les différents procédés de méthylation utilisant soit le diazométhane, le méthanol en présence de trifluorure de bore ou les sels de tétra méthyl-ammonium, nous avons adopté l'interstérification par le sulfate de méthyle selon STOFFEL (116).

Sur chaque éluat évaporé à sec on effectue la transméthylation en présence de méthanol et d'un acide fort. La réaction globale peut s'écrire :

$$R\ COOR_2 + CH_3\ OH \longrightarrow R\ COOCH_3 + R_2\ OH$$

Il est fondamental d'opérer en absence d'eau car l'oxygène de l'eau donne plus facilement son électron que celui du méthanol et la réaction précédente peut être alors concurrencée par la suivante :

$$R\ COOR_2 + H_2O \qquad R\ COOH + R_2OH$$

1 - Réactifs

- Mélange méthylant :
  - $H_2\ SO_4$ à 5% dans du méthanol anhydre 4 volumes,
  - Benzène P.A. 1 volume.
- Mélange de neutralisation :
  - $Na_2\ SO_4$ anhydre 4 parties,
  - $NaHCO_3$ 1 partie.
- Ether de pétrole 40° - 60° P.A.
- $CaCl_2$ anhydre.

2 - Mode opératoire.

Dissoudre les esters ou les acides à méthyler dans une quantité convenable de mélange méthylant (10 mg de lipides sont dissous dans 10 ml de mélange méthylant). Porter le mélange à ébullition à reflux pendant 2 heures. Le bout de la colonne à distiller est muni d'un dispositif garni de $CaCl_2$ anhydre permettant de fixer l'humidité de l'air.
Laisser refroidir à la température du laboratoire. Ajouter 2 volumes d'eau distillée et extraire les esters méthyliques 3 fois avec 2 ml d'éther de pétrole.
Neutraliser et dessècher l'extractum sur le mélange sulfate de sodium-carbonate acide de sodium par contact pendant une heure.
Filtrer les esters méthyliques dans une petite ampoule tronconique.
Rincer le filtre et évaporer le solvant sous pression réduite à 40°C.

Cette méthode est simple, non dangereuse, quantitative et n'altère pas les doubles liaisons si l'on prend suffisamment de précautions pour assumer une ébullition douce et régularisée par des grains de pierre-ponce. On ne peut lui reprocher que sa longueur d'éxécution.

Certains auteurs (CHRISTOPHE et MATTHIJS, [14]) recommandent d'éliminer les stérols libres qui pourraient, selon eux, interférer lors de la chromatographie en phase gazeuse pour les lipides totaux et les esters du cholestérol. Nous n'avons pas d'expérience de ce procédé.

B - CHROMATOGRAPHIE EN PHASE GAZEUSE PROPREMENT DITE

1 - Appareillage

Nous avons disposé pour l'analyse des esters méthyliques d'acides gras :

- d'un chromatographe AEROGRAPH modèle HIFI 600 D
- puis, d'un chromatographe AEROGRAPH modèle 1 400

Le chromatographe 600 D est équipé d'un générateur d'hydrogène (électrolyse de l'eau), d'un enregistreur HONEYWELL et d'un détecteur à ionisation de flamme. Ce type de détecteur est très sensible.

Le chromatographe 1 400, de construction plus récente, bénéficie par rapport au précédent d'améliorations techniques lui conférant une sensibilité 4 fois supérieure. Il est équipé d'un générateur d'hydrogène ELHYGEN - R, - les ions H^+ libérés par électrolyse de l'eau diffusent au travers d'une membrane de palladium produisant de l'hydrogène moléculaire ultra pur -, d'un programmeur linéaire de température, d'un enregistreur VARIAN et d'un détecteur à ionisation de flamme.

2 - Conditions d'utilisation

a - Choix des colonnes

La longueur de la colonne conditionnant son efficacité, nous avons utilisé des colonnes en acier inox spiralées de 10 pieds de long (305 cm) sur 1/8 inch de diamètre (3,175 mm). Elles sont remplies d'un support solide de chromosorb (80/100 mesh) imbibé d'une phase stationnaire polaire type polyester. Des essais de séparation des esters méthyliques d'acides gras sur une phase stationnaire apolaire, type APIEZON L s'étant révélés défectueux, nous avons utilisé le succinate de diéthylène glycol (DEGS) à des concentrations de 20% sur chromosorb

WAW et de 4% sur chromosorb G AW DMCS. Ces colonnes ont toujours été conditionnées avant usage. Le nombre de leurs plateaux théoriques était au maximum de 1600.

b - Réglage des débits gazeux

Le gaz vecteur, l'azote, est utilisé à un débit optimum de 20 ml/mn. Les débits d'hydrogène et d'air conditionnant la sensibilité du détecteur sont réglés respectivement à 20 ml et 300 ml/mn.

c - Injection et réalisation du chromatogramme

Les esters méthyliques sont introduits dans l'appareil en solution dans l'éther de pétrole à l'aide d'une microseringue du type HAMILTON à raison de 1 à 4 µl. Sur les deux chromatographes un dispositif de préchauffage maintient la chambre de vaporisation à une température de 250°.

La séparation des acides gras est réalisée sur des colonnes portées selon leur état à des températures voisines de 160° (± 20°).

Le développement d'un chromatogramme est réalisé en moyenne en une heure 30 mn. La qualité de la séparation des acides gras peut être appréciée à l'aide de la figure 3 (Chromatogramme B).

C - INTERPRETATION DES CHROMATOGRAMMES

1 - Etalonnage

Avec la phase stationnaire polaire utilisée (DEGS), les temps de rétention croissent en fonction du nombre d'atomes de carbone et à nombre de carbone égal, en fonction du nombre de doubles liaisons. Dans les conditions précédemment décrites, nous avons pu séparer les acides gras des différentes fractions depuis C_{12} : 0 jusqu'à C_{20} : 4. (Figure 3).

Nous avons établi, en fonction de nos conditions d'expériences à l'aide d'étalons les plus purs possibles (produits Sigma 99% de pureté) les temps de rétention des acides gras les plus couramment rencontrés dans les sérums humains. En prenant comme référence l'acide palmitique (C 16 : 0) nous avons déterminé une table du temps de rétention des acides gras étudiés (Figure 3 - Chromatogramme A).

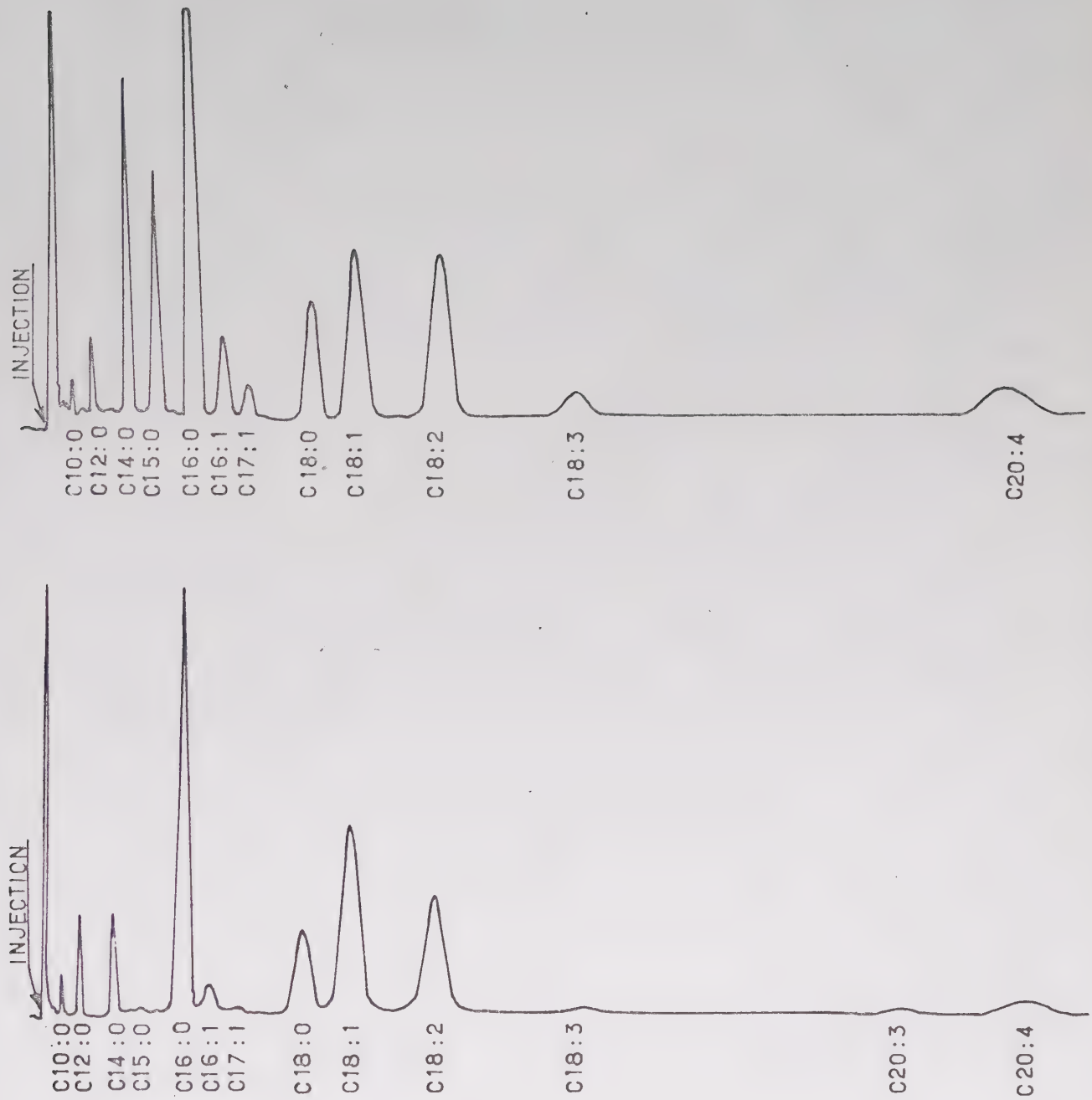


FIGURE 3

DETERMINATION DU TEMPS DE RETENTION DES ACIDES GRAS

EN FONCTION DES CONDITIONS OPERATOIRES

Chromatogramme A - en haut - Acides gras étalons
Chromatogramme B - en bas - Extrait lipidique

Chromatographe Aerograph 1400, colonne DEGS 4% sur chromosorb GAW DMCS, température 160°, atténuation 32, injection 1 µl, azote 20 ml/mn.

2 - Planimétrie

Le pourcentage des acides gras a été calculé par planimétrie. Les pics obtenus étant assimilés à des courbes de GAUSS nous avons choisi, parmi les nombreuses possibilités de calcul, de tracer les tangentes au point d'inflexion de chaque pic et de déterminer l'aire du triangle formé avec la ligne de base.

Nous avons recherché dans tous les cas à établir un compromis : obtention de la meilleure ligne de base (ce qui est réalisé en travaillant sur l'atténuation maximum qui élimine les phénomènes parasites, électriques ou autres) tout en ayant une hauteur de pic maximum pour diminuer les erreurs de la planimétrie (3 à 4%). De plus nous avons veillé à ne pas surcharger la colonne pour avoir une bonne séparation.

L'aire de chaque pic S_A est rapportée à la somme des aires εS_A

$$\% A = 100 \frac{S_A}{\varepsilon S_A}$$

Cette méthode suppose que le coefficient de sensibilité du détecteur pour chaque soluté est constant, ce qui est justifié pour la réalisation de cette série d'analyse.

V - DOSAGES HORMONAUX

Les dosages des oestrogènes et du prégnandiol au cours de la grossesse sont pratiqués sur un même échantillon des urines de 24 heures. L'hydrolyse des conjugués et l'extraction des stéroïdes libres sont communes aux deux types d'hormones.

A - Hydrolyse et extraction

Le volume urinaire traité dépend de l'âge de la grossesse (50 à 100 ml pendant les 15 premières semaines, 5 à 10 ml pendant les 20 dernières semaines). L'échantillon est ajusté à pH 5,2 à l'aide d'acide acétique, on ajoute 10% de tampon acétate pH 5,2 et 1% de suc d'hépato-

pancréas d'Helix Pomatia titrant 100 000 Unités FISHMAN par ml de glucuronidase. L'hydrolyse est poursuivie pendant 24 heures. L'hydrolysat est extrait par le mélange éther-alcool (4 : 1 v/v) et les phénolstéroïdes sont séparés des stéroïdes neutres par la soude normale.

B - Purification et dosage de prégnandiol

L'extrait éthéré est purifié par chromatographie d'adsorption sur alumine. L'élution est obtenue à l'aide d'un gradient de polarité discontinu (benzène/méthanol). La fraction contenant le prégnandiol (benzène contenant 0,5 % de méthanol) est évaporée. Le stéroïde est dosé par la réaction de TALBOT modifiée par HENRY ([47]).

C - Purification et dosage des oestrogènes

L'extrait sodique est neutralisé, ré-extrait par l'éther et purifié par lavage à l'aide d'une solution à 10% de carbonate disodique. Après évaporation, le résidu est dosé par la réaction de KOBER-ITTRICH modifiée par BRADSHAW ([10]).

D - Eliminations hormonales normales au cours de la grossesse.

En début de grossesse, soit 5 à 6 semaines après la date des dernières règles, on peut doser 60 à 200 µg d'oestrogènes totaux par 24 heures et 6 à 15 mg de prégnandiol. Ces valeurs augmentent progressivement au cours de la grossesse, jusqu'à des taux de 15 000 à 30 000 µg d'oestrogènes et de 40 à 60 mg de prégnandiol au moment du terme.

C H A P I T R E

I I

E T U D E A N A L Y T I Q U E D E S L I P I D E S

T O T A U X , D E S F R A C T I O N S L I P I D I Q U E S

E T D E S A C I D E S G R A S D U

S E R U M D E L A F E M M E E N C E I N T E.

E V O L U T I O N A U C O U R S D E L A G R O S S E S S E.

Le métabolisme lipidique subit d'importantes modifications au cours de la grossesse : les variations quantitatives et qualitatives des lipides circulants en sont le reflet. En 1934, BOYD (7) constatait simplement l'hyperlipémie gravidique. Ultérieurement, VON STUDNITZ (131) montre que cette hyperlipémie s'accompagne d'une augmentation du taux des lipoprotéines, du cholestérol et des phospholipides plasmatiques, et suggère que ces modifications sont en rapport avec les sécrétions hormonales de la grossesse. D'assez nombreux auteurs (1,33,88,98, 117) ont étudié les différentes fractions lipidiques au cours de la gestation et s'accordent pour constater que toutes ces fractions participent à l'augmentation globale.

Dans un travail préliminaire, (22,23), nous avions comparé la lipémie, la cholestérolémie et la répartition des acides gras totaux chez la mère au moment de l'accouchement, ainsi que chez son enfant. Nous avions alors, remarqué une répartition différente entre les acides gras saturés, monoinsaturés et polyinsaturés et constaté une plus grande désaturation des acides gras maternels par rapport à ceux du foetus.

Ces modifications importantes du profil lipidique de la mère au terme d'une grossesse, observées par rapport au foetus, d'une part, et aux quelques résultats publiés chez l'Homme à cette époque, d'autre part nous ont déterminé à poursuivre notre travail.

Nous avons voulu élargir notre champ d'investigation en étudiant les acides gras de chaque fraction lipidique et nous avons recherché principalement la précocité de l'apparition de ces modifications en essayant de déterminer si leur apparition était sous la dépendance des hypersécrétions hormonales propres à la grossesse.

Dans ce but, notre apport personnel a constitué dans la recherche et l'exécution d'un protocole de travail original permettant de suivre le plus précisément possible l'évolution des modifications lipidiques.

Nous présentons ici l'ensemble de nos travaux dont les premières conclusions ont fait l'objet d'un article paru en 1970 dans la " Revue Européenne d'Etudes Cliniques et Biologiques " ([24]).

I - PROTOCOLE D'ETUDE

Dans un premier temps nous avons établi les taux normaux des fractions lipidiques et des acides gras du plasma de femmes non enceintes. Ensuite, nous avons suivi l'évolution du taux des lipides et des fractions lipidiques au cours de la grossesse par des prélèvements sanguins répétés le plus régulièrement possible. Nous avons également étudié les modifications des acides gras des différentes fractions lipidiques de chaque femme suivie au cours de sa grossesse.

A - TEMOINS

Dix femmes jeunes, en bonne santé, de 20 à 38 ans, avec une moyenne d'âge de 27 ans, nous ont servi de témoins. Aucune ne suivait de régime alimentaire particulier, aucune ne prenait de contraceptif par voie orale.

B - FEMMES ENCEINTES

Quatre femmes jeunes ont été choisies et suivies régulièrement au cours de leur grossesse. Leurs caractéristiques physiques et le nombre de leurs gestations sont rapportés ci-dessous :

Cas n°1 - Madame C... 27 ans, deuxième grossesse, 1m76, 60 kg.
Cas n°2 - Madame D... 33 ans, deuxième grossesse, 1m63, 59 kg.
Cas n°3 - Madame P... 22 ans, primipare, 1m61, 52 kg.
Cas n°4 - Madame Ch... 25 ans, primipare, 1m66, 58 kg.

A chacune d'entre elles, on a demandé de conserver, en quantité, et en qualité, leurs habitudes alimentaires en ce qui concerne les corps gras. Cette précaution a pour but d'éviter une influence possible du régime sur la composition des lipides plasmatiques. La nature des acides gras constitutifs des graisses alimentaires est, en effet, très variable d'un produit à l'autre (huiles d'olive et d'arachide, margarine et beurre).

Ces quatre grossesses se sont déroulées normalement sans prise de poids excessive; les accouchements ont eu lieu à terme, sauf celui du cas n°2 survenu à 8 mois. Les poids, tailles et périmètres céphaliques des nouveaux-nés étaient normaux.

Nous avons limité volontairement à quatre le nombre de cas explorés. Il nous a semblé, plus judicieux, de suivre chaque cas individuellement par des prélèvements répétés au cours de la grossesse. C'est, en effet, l'évolution du taux d'une fraction lipidique, et non sa valeur absolue, qui présente un intérêt biologique. Nous avons pu constater que, malgré des variations individuelles du profil lipidique d'un sujet à l'autre, son évolution présente des caractères communs au cours de la grossesse. Nous avons cherché à dégager ces caractères, et à en tirer des conclusions sur le métabolisme lipidique chez la Femme enceinte.

II - RESULTATS

A - TEMOINS

1° - Lipides totaux et fractions lipidiques

Les dosages des lipides totaux et des fractions lipidiques réalisés chez les dix femmes témoins nous ont permis d'établir nos moyennes et de calculer la déviation standard σ. Les résultats des dosages des lipides totaux, du cholestérol total, du cholestérol estérifié, du cholestérol libre, des acides gras non estérifiés et des phospholipides sont consignés dans le tableau II.

2° - Composition centésimale en acide gras.

La composition en acides gras des lipides totaux et des différentes fractions lipidiques des dix jeunes femmes est exposée dans les tableaux III, IV, V, VI et VII. Celle-ci, malgré la différence du régime alimentaire des sujets en expérience, présente une bonne cohésion, à l'exception des acides gras non estérifiés pour lesquels on remarque un écart - type assez large au niveau de l'acide oléique.

TABLEAU II

LIPIDES TOTAUX ET FRACTIONS LIPIDIQUES (Témoins)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	M ± σ
Lipides totaux g/l	5,90	5,10	4,80	6,35	5,40	6,55	6,40	6,75	4,50	5,60	5,73 ± 0,80
cholestérol total g/l	2,00	1,66	1,65	2,30	2,10	2,25	2,25	2,40	1,45	1,80	1,99 ± 0,32
Cholestérol estérifié g/l	1,52	1,36	1,30	1,85	1,20	1,45	1,45	1,80	1,10	1,30	1,43 ± o,24
Cholestérol libre g/l	0,48	0,30	0,35	0,45	0,90	0,80	0,80	0,60	0,35	0,50	0,55 ± 0,21
E/T	0,76	0,82	0,79	0,80	0,57	0,65	0,65	0,75	0,75	0,72	0,73 ± 0,08
Triglycérides g/l	0,50	0,76	0,34	0,42	0,30	0,58	0,70	0,58	0,40	0,30	0,49 ± 0,16
Phospholipides g/l	2,30	1,62	1,68	2,20	2,00	2,45	2,25	2,35	1,75	2,40	2,09 ± 0,31
Acides gras non estérifiés g/l	0,09	0,06	0,16	0,06	0,12	0,20	0,17	0,12	0,12	0,15	0,12 ± 0,05
mEq/l	0,37	0,21	0,62	0,21	0,47	0,78	0,66	0,47	0,47	0,59	0,48 ± 0,18

TABLEAU III

ACIDES GRAS TOTAUX (Témoins)

Acides gras %	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	M	±	σ
C 12 : 0	0,6	0,5	0,4	0,8	0,3	0,2	0,1	0,1	0,2	0,1	0,3	±	0,2
C 14 : 0	3,4	3,1	2,5	1,4	1,9	1,0	0,8	1,2	1,4	0,7	1,7	±	0,9
C 15 : 0	0,7	0,4	0,7	0,3	0,6	0,3	0,3	0,3	0,2	0,3	0,4	±	0,2
C 16 : 0	24,6	26,4	24,2	26,4	25,1	25,0	22,4	23,7	23,1	23,0	23,4	±	1,4
C 16 : 1	2,5	2,9	3,1	2,9	3,6	3,3	4,6	4,5	3,0	2,7	3,3	±	0,7
C 17 : 0	0,5	0,6	0,4	0,3	0,2	0,4	0,3	0,2	0,2	0,4	0,3	±	0,1
C 18 : 0	9,3	9,5	8,5	7,8	9,0	8,7	7,8	7,1	7,7	8,2	8,4	±	0,8
C 18 : 1	24,2	29,2	24,4	23,5	25,0	23,1	26,2	24,0	24,6	18,8	24,3	±	2,9
C 18 : 2	29,8	22,1	28,6	28,1	29,1	32,0	28,2	31,5	31,1	37,2	29,8	±	3,8
C 18 : 3	0,8	0,9	0,4		0,4	0,4		0,4	0,4				
C 20 : 3	0,2	0,2	0,9	1,1	0,2	0,6	1,3	0,6	0,4	0,8	0,6	±	0,4
C 20 : 4	3,4	4,2	5,9	7,4	4,6	5,0	8,0	6,4	7,7	7,8	6,0	±	1,6

TABLEAU IV

COMPOSITION EN ACIDES GRAS DES ESTERS DU CHOLESTEROL (Témoins)

Acides gras %	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	M ± σ
C12 : 0	0,7	0,8	0,2	1,0	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,3 ± 0,3
C14 : 0	2,6	4,5	3,8	1,8	1,5	1,2	0,8	0,9	1,2	1,2	2,0 ± 1,2
C15 : 0	0,3	0,4	0,4	0,4	0,4	0,2	0,3	0,2	0,3	0,4	0,3 ± 0,1
C16 : 0	12,3	12,3	13,0	14,8	12,9	11,4	10,5	13,7	11,3	12,6	12,5 ± 1,2
C16 : 1	3,3	3,4	3,4	4,8	4,0	4,3	4,8	4,7	3,6	3,8	4,0 ± 0,6
C17 : 0	0,2	0,3	0,1	0,1	0,1	0,1		0,2	0,2	0,2	0,2 ± 0,1
C18 : 0	1,2	0,9	1,4	1,5	1,1	0,7	0,8	0,6	1,2	0,8	1,0 ± 0,3
C18 : 1	24,5	22,4	24,3	25,0	25,0	23,9	25,1	24,6	24,8	20,7	24,0 ± 1,4
C18 : 2	49,5	48,6	48,9	44,0	49,6	53,0	49,6	48,0	50,1	53,5	49,5 ± 2,6
C18 : 3	0,2	0,1	0,2	0,1	0,3	0,3	0,4	0,4	0,1	0,1	0,2 ± 0,1
C20 : 3			0,9		0,1	0,1	0,2		0,2	0,1	0,3 ± 0,3
C20 : 4	5,2	6,3	3,4	6,6	4,9	4,7	7,4	6,5	6,9	6,5	5,8 ± 1,2

TABLEAU V

COMPOSITION EN ACIDES GRAS DES TRIGLYCERIDES (Témoins)

Acides gras %	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	M ± σ
C12 : 0	1,3	1,0	1,6	3,0	1,2	0,2	0,1	0,3	0,7	0,2	1,0 ± 0,8
C14 : 0	3,8	3,4	3,8	3,3	4,7	2,0	1,5	2,4	3,8	1,7	3,0 ± 1,0
C15 : 0	0,9	0,9	1,2	0,7	0,8	0,2	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6 ± 0,3
C16 : 0	30,4	25,5	29,6	29,4	30,0	29,9	27,2	26,1	28,5	24,2	28,1 ± 2,1
C16 : 1	2,9	5,6	4,9	6,7	5,6	4,4	5,7	5,8	5,9	3,5	5,1 ± 1,2
C17 : 0	0,8	0,7	0,7	0,6	0,4	0,2	0,2	0,4	0,8	0,6	0,5 ± 0,2
C18 : 0	9,2	7,2	7,3	7,0	8,2	9,6	4,6	3,6	5,1	5,5	6,7 ± 2,0
C18 : 1	40,3	46,3	41,6	40,4	42,3	43,1	47,4	42,8	44,6	37,0	42,6 ± 3,0
C18 : 2	10,3	9,3	9,3	8,9	6,3	10,2	12,5	17,0	10,0	26,0	12,0 ± 5,6
C18 : 3	0,1	0,1			0,5	0,2	0,4	1,2	0,1	0,8	0,4 ± 0,4

TABLEAU VI

ACIDES GRAS NON ESTERIFIES (Témoins)

Acides gras %	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	M ± σ
C12 : 0	2,6	2,9	3,0	4,8	1,3	1,3	1,2	0,8	0,8	2,1	2,1 ± 1,2
C14 : 0	7,7	7,0	5,8	9,9	7,2	6,0	3,4	4,2	4,9	5,4	6,1 ± 1,9
C15 : 0	3,2	3,9	2,3	2,3	4,8	1,2	0,8	0,9	1,0	1,2	2,1 ± 1,4
C16 : 0	36,0	33,5	33,0	36,0	30,4	32,4	29,0	24,6	26,0	32,0	31,3 ± 3,8
C16 : 1	6,6	5,5	7,6	4,8	5,6	3,9	8,3	4,7	5,7	2,9	5,5 ± 1,6
C17 : 0	1,7	1,3	5,4	1,3	1,3	0,8	0,9	4,0	4,0	2,1	2,3 ± 1,6
C18 : 0	15,8	13,8	13,5	17,0	13,7	20,0	7,0	9,2	13,8	14,4	13,8 ± 3,6
C18 : 1	22,0	22,8	24,4	17,3	26,3	28,6	40,2	36,8	34,3	29,0	28,2 ± 7,1
C18 : 2	4,4	9,3	5,0	6,6	9,4	5,8	9,2	14,8	9,6	10,9	8,5 ± 3,1

TABLEAU VII

COMPOSITION EN ACIDES GRAS DES PHOSPHOLIPIDES (Témoins)

Acides gras %	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	M ± σ
C12 : 0	0,5	0,2	0,3	0,6	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2 ± 0,1
C14 : 0	2,3	0,2	0,9	1,3	1,0	1,0	0,6	0,6	0,7	0,5	0,9 ± 0,6
C14 : 1		0,8	1,4								
C15 : 0	0,5	0,2	0,4	0,2	0,2	0,3	0,3	0,2	0,3	0,3	0,3 ± 0,1
C16 : 0	32,5	29,4	32,2	37,0	30,8	29,7	29,6	32,2	32,3	30,2	31,6 ± 2,2
C16 : 1	1,1	1,0	1,6	1,7	2,0	2,7	3,9	1,4	1,5	1,1	1,8 ± 0,9
C17 : 0	0,8	0,5	0,6	0,5	0,5	0,4	0,4	0,4	0,5	0,6	0,5 ± 0,1
C18 : 0	15,9	21,7	16,0	15,4	16,3	14,9	15,4	15,0	16,2	15,6	16,2 ± 1,9
C18 : 1	15,8	14,5	14,8	13,8	15,5	14,4	16,5	15,7	15,2	12,3	14,8 ± 1,2
C18 : 2	21,6	20,7	20,9	16,6	22,3	24,3	18,9	23,9	22,2	26,4	21,8 ± 2,8
C18 : 3	1,7			0,5		0,3		0,4			
C20 : 3	1,4	2,1	1,3	2,0	2,1	2,8	2,4	1,0	2,3	2,3	2,0 ± 0,6
C20 : 4	5,9	8,7	9,6	10,4	9,1	9,0	11,9	9,1	8,7	10,6	9,3 ± 1,6

On constate qu'environ 60% des acides gras des lipides totaux sont insaturés. Parmi ceux-ci les plus abondants sont l'acide oléique et l'acide linoléique représentant à eux deux plus de 50% des acides gras totaux. L'acide palmitique est le principal représentant des acides gras saturés (25%).

La répartition qualitative des acides gras dans les différentes fractions n'est pas identique. L'acide linoléique représente 50% des acides gras des esters du cholestérol. Dans les triglycérides l'acide oléique prédomine avec 40% et c'est dans les phospholipides que l'on remarque le pourcentage le plus élevé d'acide arachidonique (9%).

B - FEMMES ENCEINTES - EVOLUTION DES LIPIDES AU COURS DE LA GROSSESSE

1° - Lipides totaux et fractions lipidiques

Les courbes de la figue 4 indiquent les variations des lipides totaux et de leurs différentes fractions en fonction de l'âge de la grossesse pour les quatre femmes régulièrement explorées.

Au cours de la grossesse, on peut distinguer trois périodes :

- Une première période, correspondant aux deux premiers mois de la grossesse, pendant laquelle les taux des lipides totaux et des différentes fractions lipidiques diminuent légèrement. Cette première période n'a été observéeque dans les cas n°1 et 2 pour lesquels nous possédions le taux initial de la lipémie et des fractions lipidiques peu de temps avant la conception.

- Une deuxième période correspondant environ au 2ème trimestre où la lipémie augmente régulièrement.

- Une dernière période allant jusqu'à l'accouchement où les concentrations lipidiques augmentent ou restent parfois en plateau, et où l'on constate même dans un cas (Cas n°2) une chute importante du cholestérol total avant la délivrance.

L'ensemble des quatre courbes semble indiquer que l'évolution de la lipémie est assez variable d'une femme à une autre au deuxième et au troisième trimestre. L'augmentation peut être assez régulière au cours des deux derniers trimestres comme le montre le tracé de la lipémie des cas n° 3 et 4, ou plus prononcée au troisième trimestre comme l'indique le profil du cas n°1. Il peut y avoir aussi un palier au troisième trimestre comme on l'observe dans le cas n°2.

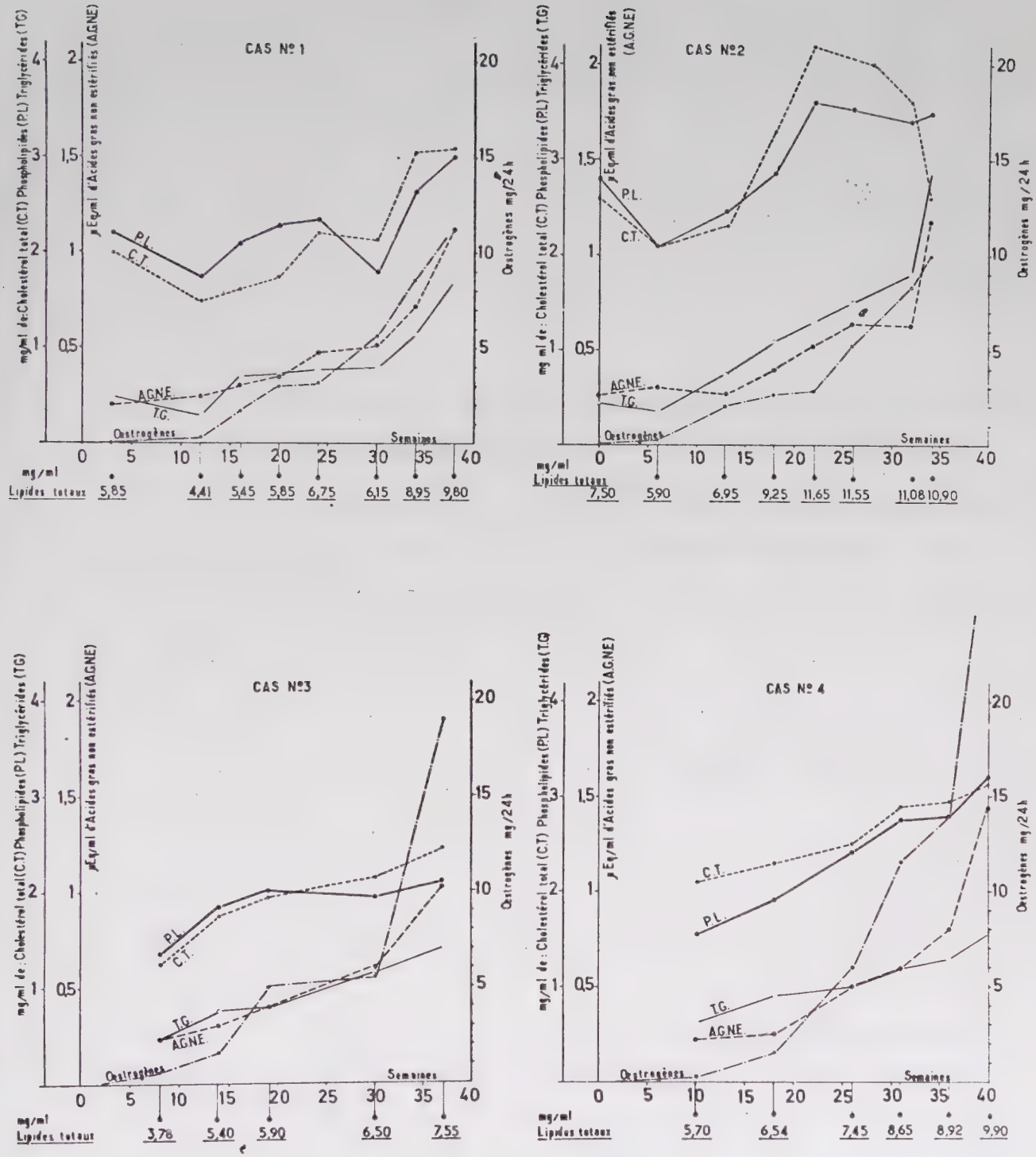


FIGURE 4

LIPIDES TOTAUX, FRACTIONS LIPIDIQUES ET OESTROGENES

AU COURS DE LA GROSSESSE

On remarque que la lipémie initialement la plus basse a doublé en fin de grossesse. Au total, on note une augmentation moyenne de la lipémie de 78%.

En ce qui concerne les fractions lipidiques, on remarque le parallélisme des variations du cholestérol et des phospholipides dont les augmentations moyennes sont similaires comme l'indique la stabilité du rapport cholestérol/phospholipides.

Pour ne pas surcharger les courbes nous n'avons pas fait figurer les valeurs du cholestérol libre. On note, et ceci pour les quatre femmes suivies, une stabilité du rapport cholestérol estérifié/cholestérol total tout au long de la grossesse autour d'un chiffre moyen voisin de 0,75.

L'augmentation du taux des triglycérides est régulière, particulièrement accusée le dernier mois dans les cas n° 1 et 2.

L'augmentation des acides gras libres est régulière à partir de la 20e semaine jusqu'au terme où les valeurs dépassent 1 mEq/l.

Dans l'ensemble, les différentes fractions participent harmonieusement à l'hyperlipémie gravidique.

2° - Variation de la lipémie en rapport avec la production d'oestrogènes au cours de la grossesse

Nous avons représenté sur les mêmes graphiques les valeurs de l'excrétion oestrogénique urinaire mesurée au cours de la grossesse. Le tracé de la sécrétion est normal, légèrement insuffisant pour les cas n° 1 et 2.

Au premier trimestre, lorsque la sécrétion oestrogénique est faible, on observe une légère diminution de la lipémie,- au deuxième trimestre, la lipémie et la sécrétion oestrogénique augmentent considérablement;- enfin, au troisième trimestre, les modifications du profil lipidique ne sont pas en rapport avec l'énorme augmentation de la secrétion des oestrogènes.

Le rôle éventuel de ces hormones sur le métabolisme lipidique de la Femme enceinte sera envisagé au cours de la discussion de ce chapitre.

3° - Variations des lipoprotéines

L'évolution des lipoprotéines sériques au cours de la gestation a été suivie par analyse électrophorétique et par néphélémétrie selon le test de BURSTEIN.

a - Lipidogramme

L'électrophorèse des lipoprotéines permet de séparer :

- les α lipoprotéines
- les β lipoprotéines
- les pré β lipoprotéines

Ces fractions correspondent, en ultracentrifugation de flottation, respectivement :

- aux lipoprotéines de haute densité : high density lipoproteins ou HDL (1,063 < d < 1,210)
- aux lipoprotéines de basse densité : low density lipoproteins ou LDL (1,006 < d < 1,019)
- aux lipoprotéines de très basse densité : very low density lipoproteins ou VLDL (d < 1,006)

On remarque une augmentation des α lipoprotéines (HDL) jusqu' au cours du quatrième ou du cinquième mois. Après cette date, une augmentation supérieure des β lipoprotéines (LDL) par rapport aux α entraîne une modification du rapport β lipoprotéines/α lipoprotéines. Le dernier mois les valeurs de ce rapport sont particulièrement élevées. Elles correspondent à l'augmentation tardive des pré β lipoprotéines (VLDL).

Cas n° 1	Semaines de grossesse	3	12	16	20	24	30	34	38
	β/α lipoprotéines	2,3	2,3	1,5	1,5	2,3	3,5	5,0	7,0
	BURSTEIN	28	23	30	30	40	45	50	75
Cas n° 2	Semaines de grossesse	6	13	18	22	26	32	34	
	β/α lipoprotéines	2,4	1,8	3,2	3,3	2,3	5,7	7,0	
	BURSTEIN	35	35	50	55	55	65	70	
Cas n° 3	Semaines de grossesse	8	14	19			30		37
	β/α lipoprotéines	2,0	1,6	1,6			3,7		4,5
	BURSTEIN	19	28	30			40		52
Cas n° 4	Semaines de grossesse		11	18		26	32	36	40
	β/α lipoprotéines		1,8	2,3		3,1	3,5	5,2	6,1
	BURSTEIN		35	42		44	60	62	66

TABLEAU VIII

VARIATIONS DES LIPOPROTEINES AU COURS DE LA GROSSESSE

b - Test de BURSTEIN

Ce test de floculation de l'ensemble des β lipoprotéines (LDL + VLDL) augmente régulièrement à partir du 2e trimestre. Le dernier mois des valeurs particulièrement élevées corroborent l'augmentation des VLDL remarquée également par la lecture électrophorétique.

4° - Composition centésimale en acides gras (Tableaux IX, X, XI et XII).

L'influence de la grossesse sur le profil lipidique habituel se traduit, en outre, par une modification de la distribution des acides saturés et insaturés. L'évolution globale est la suivante : augmentation des acides saturés et des acides monoinsaturés, diminution des acides polyinsaturés.

Etant donnée l'importance des variations de la composition en acides gras des lipides plasmatiques au cours de la grossesse, leur dosage et leur analyse par chromatographie en phasegazeuse ont été pratiqués à la fois sur l'extrait lipidique total et sur les quatre fractions lipidiques obtenues par chromatographie préparative.

Le dosage chimique des acides gras dans chacune de ces fractions permet d'évaluer en concentration (g/l) chacun des acides gras constituant le mélange. A chaque fois on a pris comme poids moléculaire moyen celui de l'acide gras le plus réprésentatif de la fraction analysée : l'acide oléique pour les triglycérides, l'acide palmitique pour les phospholipides et les acides gras non estérifiés et l'acide linoléique pour les esters du cholestérol et les lipides totaux.

Il résulte de ces dosages et de ces fractionnements cinq diagrammes représentant la composition en acides gras de l'extrait lipidique total et de chacune des quatre fractions. Sur chaque graphique figure également l'évolution de la concentration globale des acides gras. Le diagramme représentant la variation des acides gras totaux de l'extrait lipidique total est donc la résultante des modifications du taux des acides gras dans chacune des quatre fractions.

Les homologues supérieurs de l'acide linoléique : acide homo γ linolénique et arachidonique sont groupés sur un tracé commun libellé " C 20 (: 3 : 4) ".

Tableau IX

ACIDES GRAS AU COURS DE LA GROSSESSE (Cas n°1)

	LIPIDES TOTAUX								ESTERS DU CHOLESTEROL								TRIGLYCERIDES								ACIDES GRAS NON ESTERIFIES								PHOSPHOLIPIDES							
Semaine de la gestation	3	12	16	20	24	30	34	38	3	12	16	20	24	30	34	38	3	12	16	20	24	30	34	38	3	12	16	20	24	30	34	38	3	12	16	20	24	30	34	38
Acides gras %																																								
C12 : 0	0,6	1,9	0,6	0,4	0,5	1,0	0,3	0,2	0,7	1,2	1,0	1,0	0,8	0,9	0,3	0,4	1,3	1,9	0,6	1,1	0,5	0,9	1,3	0,3	2,6	4,3	4,3	1,0	4,7	7,5	2,9	2,0	0,5	0,9	0,6	1,1	0,6	0,8	0,2	0,2
C14 : 0	3,4	3,5	2,6	2,5	1,5	1,6	3,3	1,6	2,6	4,2	3,3	3,3	1,9	2,2	2,5	3,0	3,8	5,3	3,1	4,6	3,6	2,4	5,2	3,1	7,7	8,1	8,1	5,7	8,3	9,2	3,2	5,5	2,3	2,0	2,5	3,1	1,6	1,2	0,7	0,6
C14 : 1																															15,8	8,4								2,0	1,3
C15 : 0	0,7	0,9	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,3	1,0	0,3	0,5	0,5	0,4	0,5	0,9	0,9	1,6	0,8	0,7	1,0	0,7	1,1	0,7	3,2	2,6	2,4	1,4	2,3	2,5	0,9	1,2	0,5	0,8	0,8	1,0	0,6	0,5	0,3	0,6
C16 : 0	24,5	32,0	27,5	29,2	25,2	23,8	31,6	31,1	12,3	27,5	14,0	15,8	13,4	12,0	11,6	14,3	30,4	32,1	31,0	28,1	32,8	24,7	32,5	31,9	36,0	39,1	33,2	36,2	31,8	30,8	28,5	34,0	32,5	41,4	47,5	45,0	33,5	38,1	34,0	33,4
C16 : 1	2,5	4,1	3,2	4,0	3,0	2,7	3,7	4,0	3,3	4,2	2,4	3,7	3,0	3,0	4,8	5,0	2,9	3,0	4,9	3,7	3,5	2,6	3,4	5,1	6,6	2,1	6,3	4,5	9,2	3,3	4,8	3,8	1,1	1,4	2,7	1,9	1,4	1,6	3,0	2,3
C17 : 0	0,5	0,8	0,6	0,7	0,6	0,4	0,5	0,4	0,2	0,3	0,2	0,4	0,2	0,1	0,2	0,1	0,8	1,4	0,5	0,6	0,5	0,7	1,1	0,5	1,7	5,1	2,8	3,1	1,3	7,3	1,1	2,6	0,8	0,6	1,8	1,4	0,7	0,6	0,6	0,2
C18 : 0	9,5	11,4	8,5	9,4	7,4	6,7	6,3	6,9	1,2	6,7	0,9	0,9	1,2	0,9	0,9	1,2	9,2	11,2	7,1	7,8	8,5	5,9	5,0	5,6	15,8	14,8	9,4	10,5	15,4	14,6	9,3	16,4	15,9	18,2	18,3	18,8	13,9	12,1	11,6	14,2
C18 : 1	24,2	27,6	31,2	30,7	25,5	27,6	29,0	30,8	24,5	30,5	26,9	31,7	27,0	24,5	34,5	29,6	40,2	37,0	44,0	47,6	39,9	49,4	41,9	43,9	22,0	21,0	26,6	31,6	19,4	18,5	29,3	22,6	15,7	19,9	19,5	20,0	16,7	14,6	20,0	18,8
C18 : 2	29,8	15,8	23,0	21,0	29,6	31,0	24,0	20,1	49,5	24,4	45,5	40,6	49,3	50,5	41,5	42,0	10,3	6,2	7,5	5,6	9,2	12,3	8,9	8,5	4,4	3,9	6,9	6,0	7,6	6,3	4,2	3,5	21,7	12,6	5,2	2,8	22,0	22,1	21,1	17,4
C18 : 3	0,9	0,7	1,5	1,4	2,5	0,4		0,5	0,2		0,7			0,7		0,1	0,2	0,4	0,5	0,4	0,5	0,4	0,5	0,4									1,7			0,8	0,3	0,3		0,7
C20 : 3					0,1	0,1					2,9	1,3																					1,4			1,4	1,9	2,3	1,3	1,4
C20 : 4	3,4	1,3	0,9	0,3	3,7	4,2	0,7	3,9	5,2		1,9	0,8	2,7	4,8	3,2	3,4																	5,9	2,2	1,0	2,7	6,8	5,8	5,2	8,2

TABLEAU X

ACIDES GRAS AU COURS DE LA GROSSESSE (Cas n°2)

	LIPIDES TOTAUX							ESTERS DU CHOLESTEROL							TRIGLYCERIDES							ACIDES GRAS LIBRES							PHOSPHOLIPIDES						
Semaine de la gestation	6	13	18	22	26	32	34	6	13	18	22	26	32	34	6	13	18	22	26	32	34	6	13	18	22	26	32	34	6	13	18	22	26	32	
Acides gras %																																			
C12 : O	1,2	0,2	0,4	0,5	0,3	0,2	0,1	0,2	0,2	0,5	0,5	0,5	0,3	0,1	1,5	0,9	0,7	0,9	1,1	0,4	0,4	1,4	1,5	0,9	0,5	0,5	0,7	0,7	0,2	0,2	0,1	0,4	0,2	0,5	
C14 : O	2,7	2,3	2,5	2,7	3,0	1,8	1,7	2,0	2,1	3,0	2,7	1,9	1,9	2,3	4,0	5,6	3,2	5,8	3,9	2,7	2,5	5,4	6,0	4,9	0,5	1,1	2,0	4,2	0,8	1,5	0,8	1,3	1,3	0,4	
C14 : 1																						2,7			5,1	4,5	2,7	3,0						1,5	
C15 : O	0,5	0,5	0,2	0,3	0,5	0,3	0,3	0,3	0,3	0,5	0,5	0,3	0,3	0,2	1,0	0,7	0,3	0,4	0,5	0,2	0,5	2,5	1,2	1,1	0,5	0,6	0,4	0,7	0,5	0,5	0,2	0,3	0,7	0,6	
C16 : O	27,6	30,3	38,2	44,4	36,5	41,1	29,5	16,8	18,4	21,0	18,1	16,3	19,0	15,2	39,9	31,0	33,7	39,5	30,0	38,0	34,0	30,1	37,1	35,3	37,8	32,1	30,2	34,9	22,2	28,5	32,7	35,8	40,0	40,9	3
C16 : 1	4,0	3,2	5,4	5,3	7,0	5,5	5,0	4,0	5,2	6,4	7,9	5,8	6,9	6,7	6,2	7,3	5,7	7,1	6,1	5,2	5,2	8,6	6,9	7,2	8,0	5,6	3,8	7,8	2,4	1,9	2,6	3,0	2,0	2,3	
C17 : O	0,3	0,2	0,3	0,4	0,5	0,3	0,3	0,2	0,4	0,3	0,3	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,2	0,1	0,3	0,3	0,4	0,8	0,7	1,2	0,9	1,4	1,1	0,6	0,6	0,4	0,6	0,6	1,0	0,3	
C18 : O	7,5	7,0	6,0	5,9	7,2	4,6	5,0	0,7	0,1	0,7	0,5	0,7	0,8	0,6	4,2	4,1	4,5	4,3	4,2	3,6	3,8	11,0	13,2	8,2	5,8	10,0	5,6	4,9	17,7	15,4	13,4	13,0	18,9	10,5	1
C18 : 1	27,4	24,6	27,0	25,4	35,3	35,2	25,2	24,3	24,0	27,0	26,8	30,2	30,0	28,7	35,4	40,1	40,9	33,8	42,9	42,3	44,3	29,1	27,0	32,4	29,6	34,8	44,0	37,1	17,6	20,1	19,5	19,1	25,3	17,5	1
C18 : 2	20,6	22,9	17,0	14,1	9,7	29,8	18,6	39,6	42,2	37,1	38,9	41,2	37,1	41,2	7,7	10,2	9,5	7,7	10,4	7,3	8,2	8,4	6,4	8,8	11,3	9,4	9,5	6,0	17,5	18,2	17,7	17,5	10,1	17,6	18
C18 : 3														0,5			1,3	0,4	0,6		0,7										0,9	1,0				
C20 : 3	0,6	1,0					1,2																						1,5	2,5	3,0	3,4		2,1	
C20 : 4	7,6	7,8	3,0	1,0		0,2	3,1	11,9	7,1	3,5	3,8	3,0	3,6	4,3															19,0	10,8	8,5	4,6	0,5	5,8	7

TABLEAU XI

ACIDES GRAS AU COURS DE LA GROSSESSE (Cas n° 3)

	LIPIDES TOTAUX					ESTERS DU CHOLESTEROL					TRIGLYCERIDES					ACIDES GRAS NON ESTERIFIES					PHOSPHOLIPIDES				
Semaine de la gestation	8	14	19	30	37	8	14	19	30	37	8	14	19	30	37	8	14	19	30	37	8	14	19	30	37
Acides gras %																									
C12 : 0	0,4	0,3	0,3	0,2	0,1	0,1	0,1	0,3	0,6	0,8	0,4	0,3	0,2	0,2	0,4	1,1	1,6	1,5	1,4	1,5	0,2	0,3	0,3	0,6	0,6
C14 : 0	3,0	1,8	1,7	1,1	2,0	2,2	2,0	2,2	1,7	3,4	6,0	2,8	2,5	1,5	3,5	14,8	12,2	6,1	3,8	6,7	1,5	1,0	0,4	2,9	4,9
C14 : 1																						1,3	1,6	2,7	2,5
C15 : 0	0,5	0,4	0,5	0,3	0,5	0,4	0,3	0,6	0,4	0,8	0,7	0,9	0,6	0,4	0,8	5,1	1,5	2,4	1,4	1,7	0,5	0,6	0,6	0,7	0,7
C16 : 0	26,1	26,0	25,0	27,5	26,6	12,6	14,6	17,0	18,3	20,6	28,8	29,7	26,4	27,0	30,4	26,9	28,6	30,1	33,0	38,1	33,4	32,9	35,4	33,8	34,0
C16 : 1	2,5	3,5	2,7	4,2	5,4	2,9	2,8	5,6	4,9	7,8	5,7	5,4	4,6	4,6	5,7	3,8	6,3	5,3	5,2	5,7	0,9	1,6	1,8	2,6	2,5
C17 : 0	0,3	0,4	0,4	0,2	0,2	0,3	0,4	0,2	0,2	0,6	0,5	0,8	0,3	0,5	0,4	0,2	1,5	1,3	1,4	1,2	0,6	0,7	1,0	0,9	0,4
C18 : 0	8,3	7,0	7,6	5,4	5,1	1,1	0,6	1,1	1,5	2,1	5,9	4,7	5,9	3,5	4,0	10,5	5,8	8,1	9,8	9,6	17,1	12,0	12,5	12,0	12,1
C18 : 1	22,7	24,0	24,8	31,9	35,4	22,0	23,6	27,2	30,2	32,4	37,4	38,5	43,1	51,0	47,0	26,7	31,1	32,0	36,2	30,6	14,3	14,0	14,6	17,3	18,0
C18 : 2	29,1	28,1	27,8	24,0	20,5	49,7	47,6	42,0	38,9	29,2	13,7	14,6	14,2	11,3	7,8	10,9	11,4	13,2	7,8	4,9	18,1	19,9	18,2	15,9	15,0
C18 : 3		6,5	0,5								0,9	2,3	2,2												
C20 : 3	0,1	1,0	1,0	0,2	0,3	0,9	0,8	0,4	0,1	0,4											3,3	3,1	2,4	2,8	2,3
C20 : 4	7,0	7,0	7,7	5,0	3,9	7,8	7,2	3,4	3,2	1,9											10,1	12,6	11,2	7,8	7,0

TABLEAU XII

ACIDES GRAS AU COURS DE LA GROSSESSE (Cas n° 4)

	LIPIDES TOTAUX						ESTERS DU CHOLESTEROL						TRIGLYCERIDES						ACIDES GRAS NON ESTERIFIES						PHOSPHOLIPIDES					
Semaine de la gestation	11	18	26	32	36	40	11	18	26	32	36	40	11	18	26	32	36	40	11	18	26	32	36	40	11	18	26	32	36	40
Acides gras %																														
C12 : 0	0,1	0,1	0,3	0,3	0,7	0,5	0,2	0,2	0,1	0,2	0,7	0,5	0,9	0,4	0,8	0,6	1,4	0,2	1,6	0,9	1,5	1,0	3,7	1,3	0,4	0,4	0,2	0,5	2,0	0,3
C14 : 0	2,2	1,5	1,4	1,6	3,6	1,7	5,3	1,9	1,2	1,9	4,0	3,1	4,3	2,5	3,2	3,4	5,2	1,9	14,1	7,9	6,9	12,5	8,5	5,7	1,6	1,8	1,0	0,8	5,0	1,2
C14 : 1																						5,8						2,8		1,9
C15 : 0	0,3	0,3	0,4	0,3	0,9	0,7	0,6	0,3	0,4	0,2	1,6	1,1	0,9	0,6	0,6	0,5	1,4	0,3	12,0	17,0	18,0	0,7	3,9	1,2	0,5	0,7	0,4	0,6	1,9	0,9
C16 : 0	31,1	25,4	28,3	30,0	29,5	29,6	15,3	16,8	15,7	16,2	19,0	25,0	31,0	27,5	32,7	31,4	30,1	33,0	30,8	28,3	30,1	27,6	29.0	37,6	35,7	41,4	39,2	36,8	35,1	41,0
C16 : 1	4,5	3,4	3,4	6,2	4,9	5,0	3,3	3,9	5,3	8,1	6,9	7,4	4,0	3,2	6,6	7,2	7,7	4,4	6,2	7,9	7,9	4,2	9,5	9,3	0,9	2,0	2,1	2,8	4,0	3,8
C17 : 0	0,3	0,2	0,2	0,3	0,8	0,7	0,2	0,2	0,2	0,2	0,9	0,2	0,4	0,2	0,3	0,3	0,8	0,6	2,0	0,6	0,2	3,0	2,3	2,5	1,0	0,8	0,6	1,1	2,0	1,5
C18 : 0	8,0	7,5	5,6	5,5	5,5	6,1	0,9	2,1	0,5	0,4	1,9	3,0	4,2	3,9	3,8	4,1	6,7	4,5	8,7	10,6	9,0	8,7	12,6	5,5	18,0	17,0	12,0	12,7	14,0	13,2
C18 : 1	27,7	28,4	26,4	31,7	28,3	29,3	26,6	26,0	26,7	30,5	28,5	34,4	39,1	45,4	40,7	42,5	38,9	43,1	25,0	32,8	32,6	30,0	25,0	32,5	17,3	14,0	13,7	16,9	25,0	19,0
C18 : 2	23,2	26,5	26,0	21,2	22,9	23,8	42,2	42,6	44,4	39,0	34,2	26,3	14,2	14,0	10,1	10,0	7,8	12,0	10,4	9,3	10,0	6,4	5,5	4,4	16,8	13,3	17,1	17,0	10,3	15,3
C18 : 3			1,0										1,0	2,3	1,2															
C20 : 3	0,2	1,3	0,2	0,6	0,4	0,3	0,5	0,6	0,9	0,3	0,6														2,5	2,7	4,5	2,7	0,1	0,7
C20 : 4	2,4	5,4	6,8	2,3	2,5	2,3	5,9	5,4	4,6	3,0	1,7														5,3	5,9	9,2	5,3	0,6	1,2

a - Acides gras totaux (Figure 5)

Les pourcentages normaux des acides palmitique, oléique et linoléique sont à peu près identiques dans les acides gras totaux du sérum : ces acides gras constituent à eux trois plus de 75% des acides totaux. L'acide arachidonique représente 5% du total.

On remarque que la concentration des acides gras varie pratiquement du simple au double entre le début et la fin de la grossesse.

L'étude des courbes précise que les acides palmitique et oléique sont les principaux responsables de cette augmentation. Leurs tracés, le plus souvent parallèles d'ailleurs, indiquent une augmentation supérieure à 100%.

L'acide linoléique a un tracé très différent selon les cas : il suit parfois l'évolution des autres acides pour s'en dissocier vers la mi-gestation où il diminue d'emblée dans un cas pour reprendre une courbe ascendante. Dans le cas n° 2 il représente un palier, diminue à la 22e semaine et remonte tout à fait en fin de grossesse.

Dans tous les cas, la différence des concentrations de l'acide linoléique entre le début et la fin de la grossesse permet de constater que celui-ci participe beaucoup moins à l'augmentation globale des acides gras.

La courbe des homologues supérieurs de l'acide linoléique reflète les même variations de cet acide, à une amplitude moindre évidemment. Enfin, les concentrations de l'acide stéarique varient peu tout au long de la grossesse.

b - Esters du cholestérol (Figure 6)

L'acide linoléique représente normalement 50% des acides gras de cette fraction , l'acide oléique 25% et l'acide palmitique 10%.

On remarque que l'augmentation globale des acides gras totaux de cette fraction est variable d'une grossesse à l'autre (40%, 60%, 80%, 100%). Sur l'ensemble des tracés, on constate que les acides palmitique

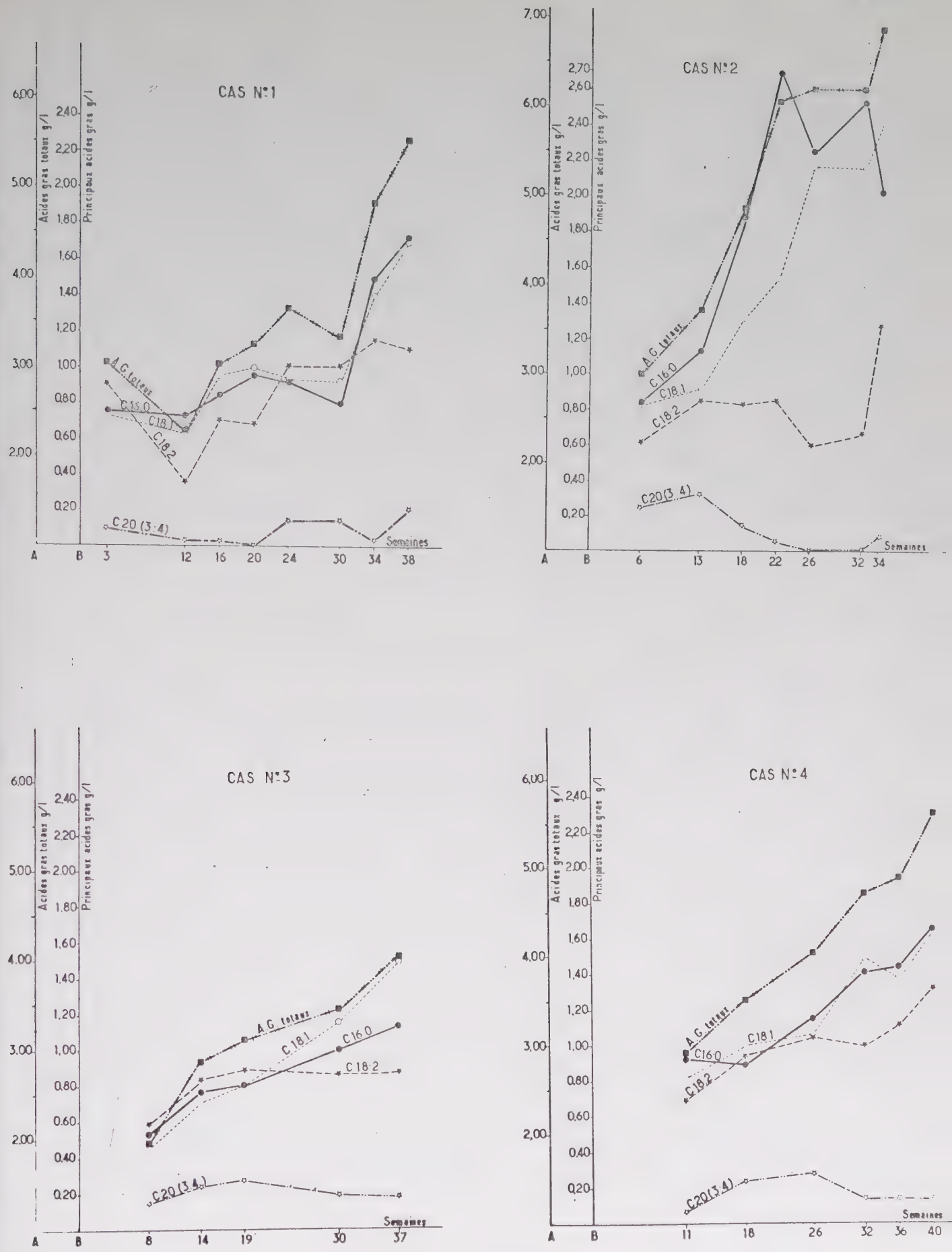
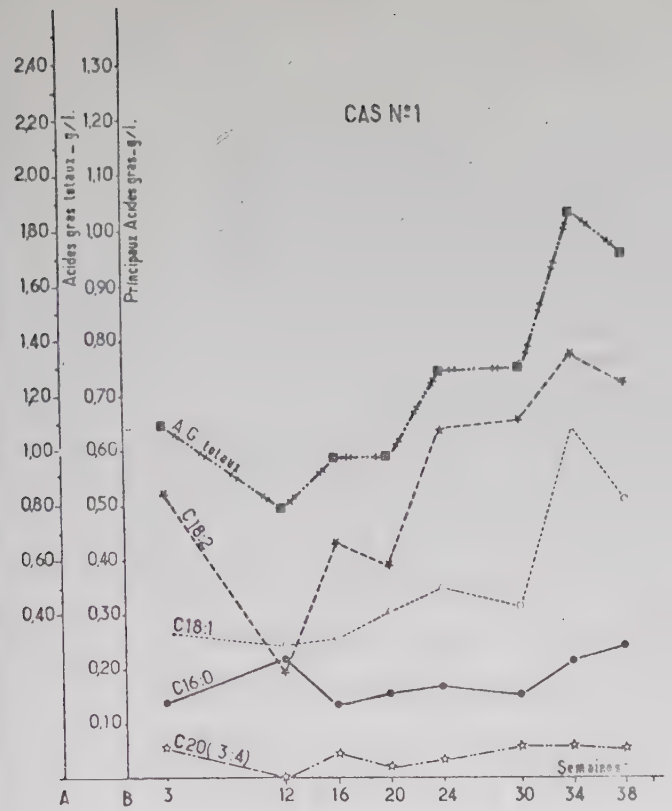
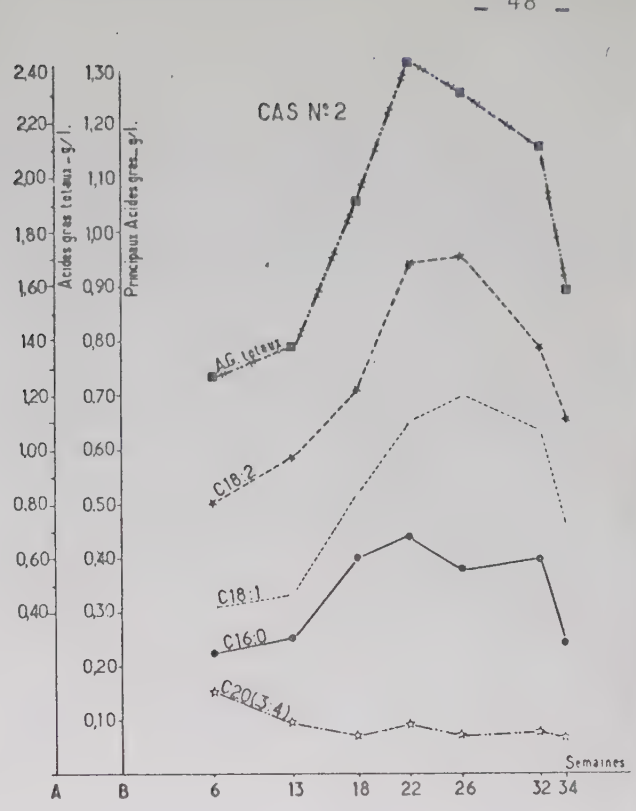


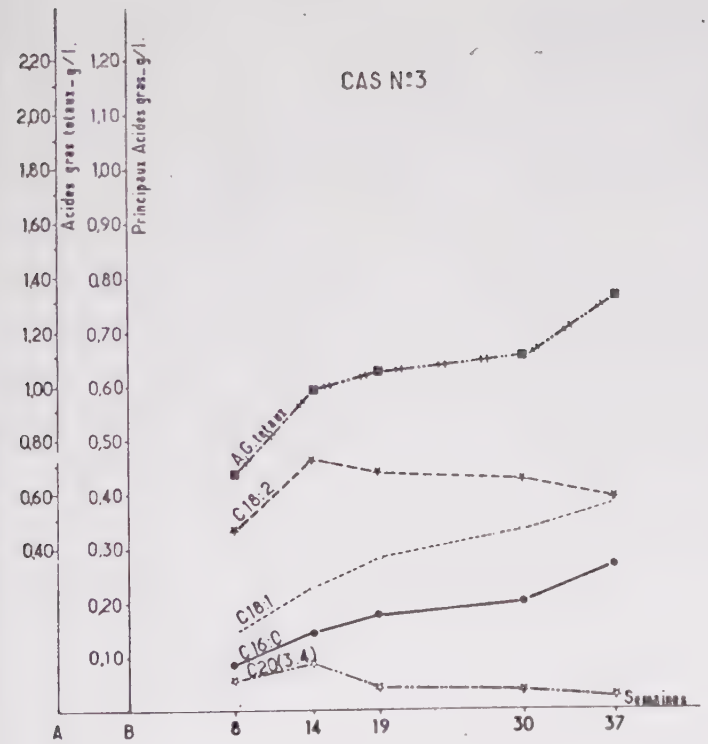
FIGURE 5

EVOLUTION DES ACIDES GRAS TOTAUX AU COURS DE LA GROSSESSE

Echelle A Acides gras totaux g/l
Echelle B Acides gras les plus représentatifs g/l







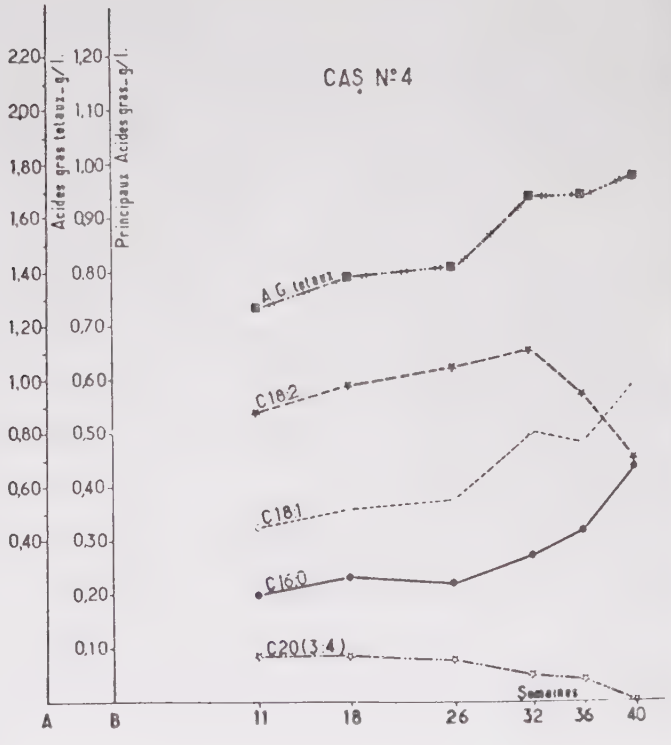


FIGURE 6

EVOLUTION DES ACIDES GRAS ESTERIFIANT LE CHOLESTEROL

AU COURS DE LA GROSSESSE

Echelle A Acides gras totaux g/l
Echelle B Acides gras les plus représentatifs g/l

et oléique suivent l'allure générale de la courbe exprimant les acides gras totaux de cette fraction et doublent au moins leur valeur initiale. L'acide linoléique n'augmente pas dans les mêmes proportions (20%, 30%, 40%) et diminue même de 8% dans un cas.

Par ailleurs, l'évolution du tracé de l'acide linoléique est très variable d'une femme à l'autre. Il peut se dissocier très tôt des autres acides gras. On note une diminution dès la 14e semaine dans le cas n° 3 ou plus tard, à la 32e semaine dans le cas n° 4. Pour le cas n° 2, le cholestérol total diminue considérablement à partir de la 22e semaine entraînant la chute parallèle des acides gras qui l'estérifient. Cette grossesse présentait une anomalie : le taux du prégnandiol urinaire était le double et parfois le triple de la normale. Il est possible de faire coïncider la diminution précoce du cholestérol avec cette hypersécrétion (114 mg/jour à la 26e semaine) qui pertubait très certainement le métabolisme maternel. Il est donc difficile de tenir compte de ce graphique dans la conclusion de nos résultats pour cette fraction lipidique.

c - Phospholipides (Figure 7)

L'acide palmitique représente normalement 30% des acides gras des phospholipides. Les pourcentages des acides linoléique, stéarique et oléique sont sensiblement voisins de 20, 17 et 15% respectivement.

L'augmentation totale des acides gras varie selon les cas de 35, 50, 60, à 100%. Les acides palmitique et oléique sont responsables de cette évolution. L'évolution quantitative de l'acide linoléique est beaucoup moins importante et varie d'un cas à un autre.

On note quelquefois une diminution considérable de cet acide au cours des deux premiers trimestres. Ces modifications du tracé de l'acide linoléique corroborent trois fois sur quatre celles que l'on avait notées au niveau de la fraction esters du cholestérol. Les variations des homologues supérieurs de l'acide linoléique sont parallèles aux modifications de celui-ci.

L'évolution de l'acide stéarique au cours de la grossesse peut être étudiée tout particulièrement dans la fraction des phospholipides où son pourcentage est relativement important. Aucune modification de concentration n'est observée pour cet acide gras.

d - Triglycérides (Figure 8)

Dans cette fraction, l'acide oléique est le plus important des acides gras, il représente 43% du total, l'acide oléique figure pour 30% et l'acide linoléique pour 10%.

L'augmentation des acides gras totaux est très importante dans cette fraction (125, 150, 200 et même 350% dans un cas). L'acide oléique et l'acide palmitique sont les principaux responsables de cette augmentation. L'acide linoléique ne participe pas dans les mêmes proportions à l'évolution générale des acides gras.

e - Acides gras libres (Figure 9)

Les principaux acides gras non estérifiés sont représentés par les acides palmitique (31%) et oléique (28%). Les acides stéarique et linoléique correspondent à 14 et 8% des acides gras totaux de cette fraction.

L'augmentation des acides palmitique et oléique varie entre 200 et 350% alors que celle de l'acide linoléique atteint au maximum 125%. On remarque par ailleurs dans cette fraction une augmentation de l'acide stéarique variant, suivant les cas, de 100 à 300%.

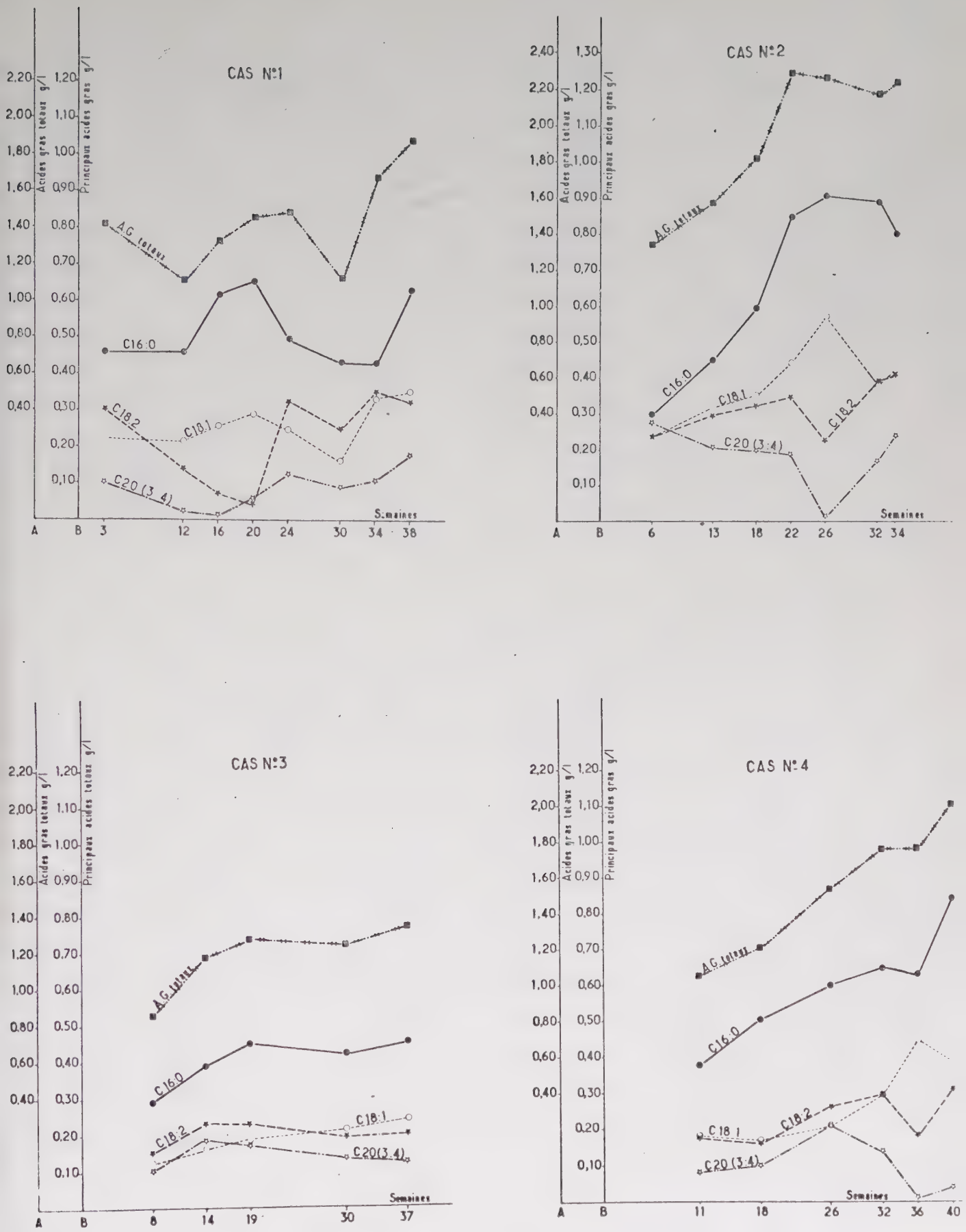
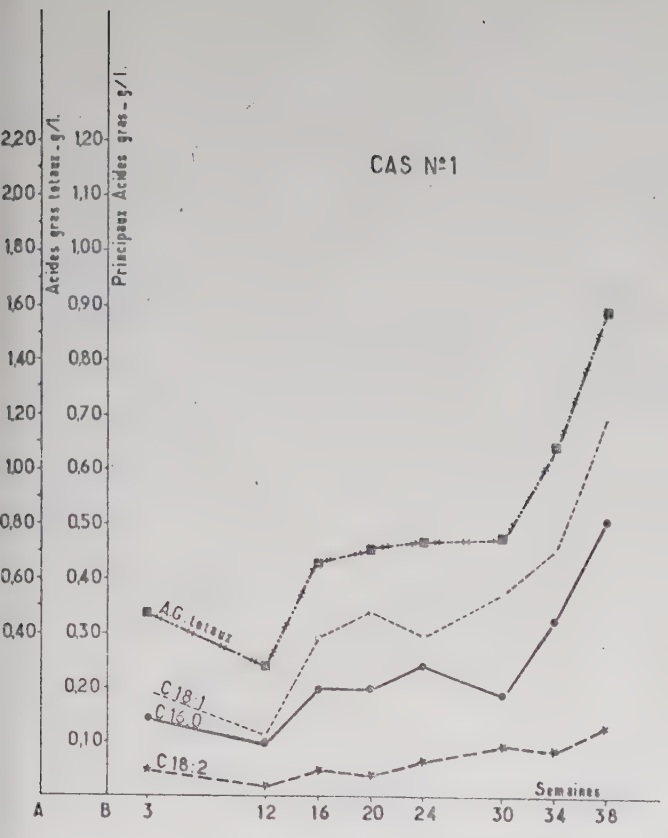


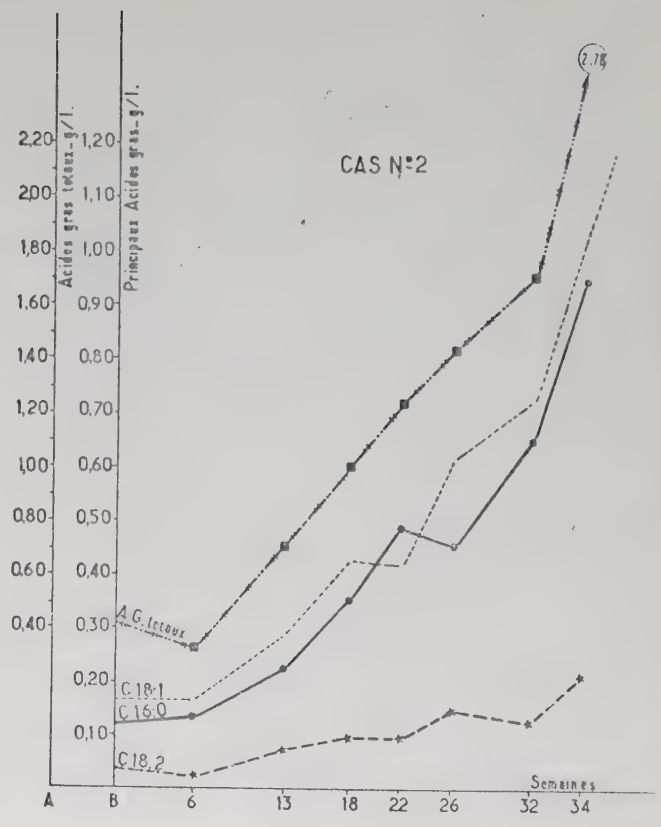
FIGURE 7

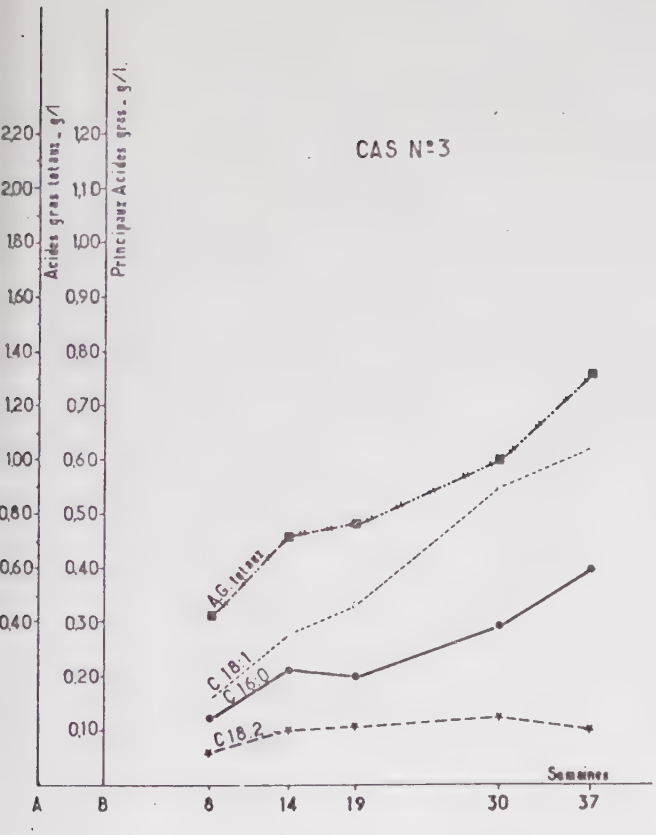
EVOLUTION DES ACIDES GRAS DES PHOSPHOLIPIDES

AU COURS DE LA GROSSESSE

Echelle A Acides gras totaux g/l
Echelle B Acides gras les plus représentatifs g/l







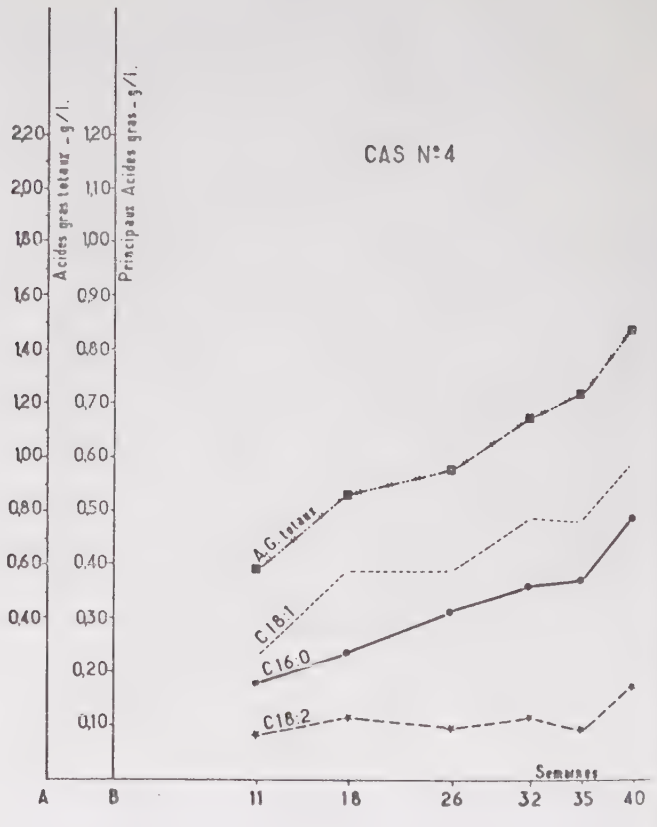


FIGURE 8

EVOLUTION DES ACIDES GRAS DES TRIGLYCERIDES

AU COURS DE LA GROSSESSE

Echelle A Acides gras totaux g/l
Echelle B Acides gras les plus représentatifs g/l

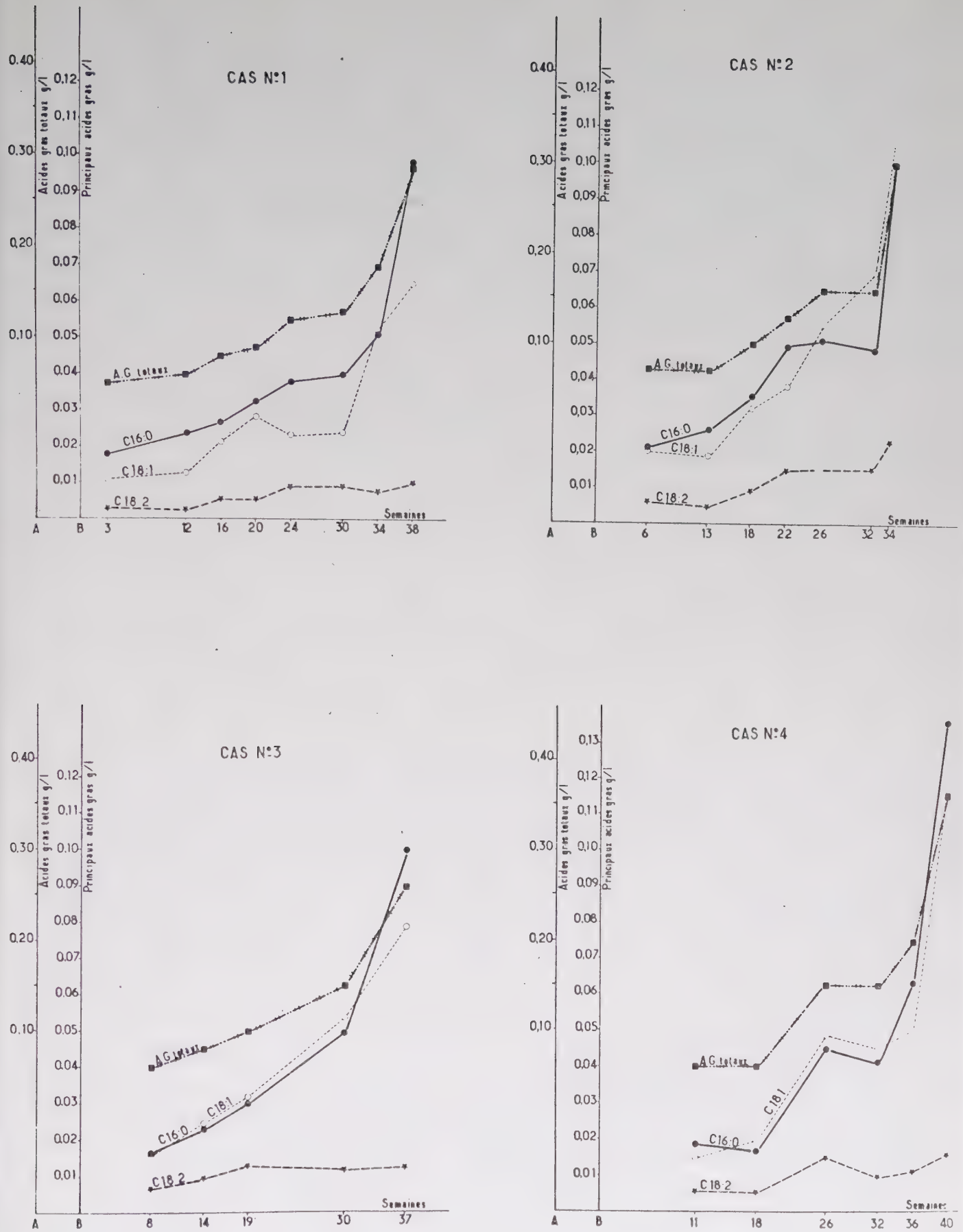


FIGURE 9

EVOLUTION DES ACIDES GRAS NON ESTERIFIES

AU COURS DE LA GROSSESSE

Echelle A Acides gras totaux g/l
Echelle B Acides gras les plus représentatifs g/l

III - DISCUSSION

A - RAPPEL DE LIPOPHYSIOLOGIE

Les acquisitions récentes ont fait progresser considérablement nos connaissances sur le métabolisme lipidique et sa régulation. Le développement de nouvelles techniques, mais aussi l'intérêt que suscitent certains troubles pathologiques, comme l'athérome et l'obésité, ont motivé ce progrès. Les trois principaux champs d'application concernent l'importance du métabolisme lipidique sur l'économie énergétique de l'organisme, les mécanismes de contrôle de la lipogénèse en rapport avec le métabolisme glucidique et l'influence des facteurs nutritionnels sur le métabolisme lipidique.

L'utilisation énergétique des lipides met en jeu le stockage des acides gras sous forme de triglycérides dans le tissu adipeux pendant les périodes d'excès calorique, et, à l'inverse, la mobilisation de ces acides gras pendant les périodes de déficit calorique ou de stress. Dans les conditions basales, on a pu estimer à 12% en moyenne la contribution lipidique à la dépense énergétique chez l'Homme.

Cette contribution énergétique des lipides est sous la dépendance d'une étroite régulation de la lipolyse et de la lipogénèse, en rapport avec le métabolisme glucidique. En schématisant à l'extrême, on peut considérer que l'adrénaline et l'hormone somatotrope sont activateurs de la lipolyse au niveau du tissu adipeux (ces hormones activent la triglycéride - lipase de l'adipocyte par l'intermédiaire du système adényl - cyclasique), tandis que l'insuline favorise la lipogénèse en facilitant la production de trioses - phosphates précurseurs du L - α glycérophosphate. Cet effet ambivalent de l'insuline est à l'origine de l'équilibre entre l'utilisation énergétique du glucose et celle des acides gras (" cycle glucose - acides gras de RANDLE ").

L'influence des facteurs nutritionnels sur le métabolisme lipidique est beaucoup moins tranchée. Il est certain que la teneur en glucides et en lipides du régime influe sur la lipogénèse. Mais, le rôle de la ration alimentaire sur la composition chimique des lipides tissulaires et plasmatiques est discutée, et les auteurs ne sont pas tous d'accord sur l'interprétation des expériences portant sur ce sujet.

B - MODIFICATIONS HORMONALES AU COURS DE LA GROSSESSE

L'implantation de l'oeuf chez la Femme s'accompagne de modifications endocriniennes considérables. Après une étude rapide des principales hormones qui participent à l'établissement et au maintien de la gestation, nous discuterons de l'influence de leurs sécrétions sur le métabolisme lipidique.

1 - Hormones stéroïdes

a - Les oestrogènes

Ces hormones sont synthétisées successivement par le corps jaune gestatif et par l'unité foeto-placentaire. Ils constituent de loin la sécrétion hormonale la plus importante au cours de la grossesse. Le corps jaune gestatif assure, dès l'implantation de l'oeuf, une sécrétion suffisante pour assurer sa nidation endométriale. Une élimination urinaire de l'ordre de 100 µg/24h d'oestrogènes totaux est l'un des signes biologiques de la grossesse. La sécrétion ovarienne est faible, mais progressive, jusqu'à la 10e semaine, date à laquelle le relais est assuré par le placenta. Ce relais est objectivé par la courbe de l'excrétion urinaire des oestrogènes totaux (figure 10) qui montre à ce niveau une cassure, la progression se traduisant alors par une pente plus marquée indiquant une élimination plus importante jusqu'à la 30e semaine. De la 30e à la 40e semaine, alors que la croissance placentaire s'infléchit, la courbe subit une augmentation exponentielle dûe à la biosynthèse particulièrement abondante d'oestriol par l'unité foeto-placentaire à l'approche du terme.

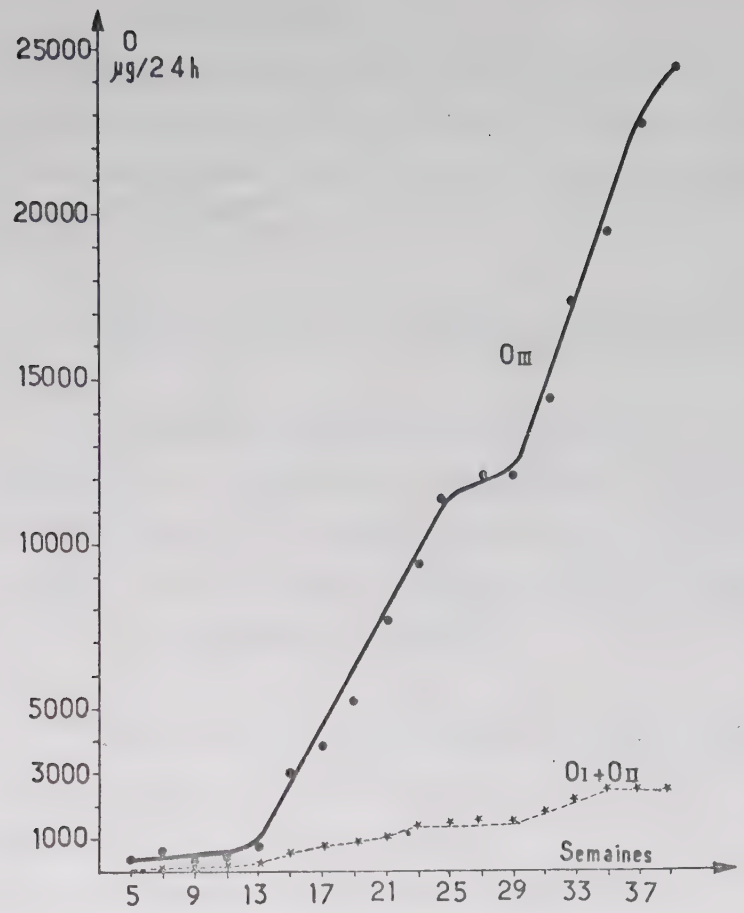


FIGURE 10

ELIMINATION DE LA FRACTION OESTRONE + OESTRADIOL (O I + O II)
ET DE L'OESTRIOL (O III)
normales selon JAYLE et coll. (56)

En résumé, on peut affirmer que l'origine et la nature des oestrogènes sécrétés au cours de la grossesse sont multiples. Pendant les dix premières semaines, c'est le corps jaune gestatif qui assure la sécrétion de ces hormones avec un rapport oestriol/oestrone+oestradiol compris entre 1 et 2.

Pendant les trente semaines suivantes, c'est le placenta qui est à l'origine de l'énorme sécrétion oestrogénique, avec une proportion d'oestriol atteignant 90% à terme. A cette époque, le taux de sécrétion de ces hormones est environ 1000 fois plus important qu'au moment de la fécondation. Cependant, la seule hormone ayant une activité biologique apprécialbe, l'oestradiol n'augmente réellement seule dans l'organisme maternel qu'au cours du premier trimestre.

b - Progestérone

L'excrétion du prégnandiol est représentative de l'activité lutéale du corps jaune gestatif jusqu'à la 10e semaine de la grossesse et de celle du placenta de la 10e à la 40e semaine. L'élimination maximum est d'environ 50 mg/24h.

2 - Hormones protéiques d'origine placentaire

a - Hormone chorionique gonadotrope

Nous ne ferons qu'évoquer cette hormone dont la seule activité biologique est de stimuler le corps jaune. Son rôle dans la grossesse est inconnu, au moins après la disparition du corps jaune gestatif. Elle n'a aucun effet sur le métabolisme lipidique.

b - Hormone chorionique somato-mammotrophique

Cette hormone, de nature protéique, fut isolée du placenta et du sang rétroplacentaire par JOSIMOVITCH et coll. (57). Ils la dénommèrent " human placental lactogen " (HPL). Cette substance fut purifiée par COHEN et coll. (15) qui lui donnèrent le nom d'hormone chorionique somatotrope prolactine humaine en raison de sa double activité biologique. En effet, cette hormone possède une activité lactogénique et une action synergique avec l'hormone hypophysaire (STH) dont elle diffère immunologiquement comme l'ont démontré JOSIMOVITCH et MAC LAREN. Ces auteurs pensent que HPL agirait sur la croissance en potentialisant l'hormone de croissance pituitaire (57). Ce fait est contesté par d'autres auteurs qui lui ont trouvé une activité somatotrope propre (58). Depuis 1968 cette hormone est dénommée, d'un commun accord, " human chorionic somatomammotropin " (HCS) (75).

HCS est secrétée presque exclusivement dans la circulation maternelle par le syncytiotrophoblaste des villosités choriales. Retrouvée dans les urines et le sang des femmes gravides, elle peut être détectée et dosée dans le plasma dès la fin de la 5e semaine de la grossesse. Son taux subit un accroissement marqué et régulier tout au long de la grossesse à l'exception toutefois des quatre dernières semaines où l'on note un ralentissement dans la sécrétion; en outre, à cette période, la dispersion des résultats est assez importante (figure 11). elle atteint une concentration plasmatique de 10 mg/litre le dernier mois, soit près de mille

fois le taux de la somathormone circulante. Elle disparaît dès la 4e heure qui suit la délivrance. Enfin, on ne la trouve qu'à l'état de trace dans le sang du cordon ombilical.

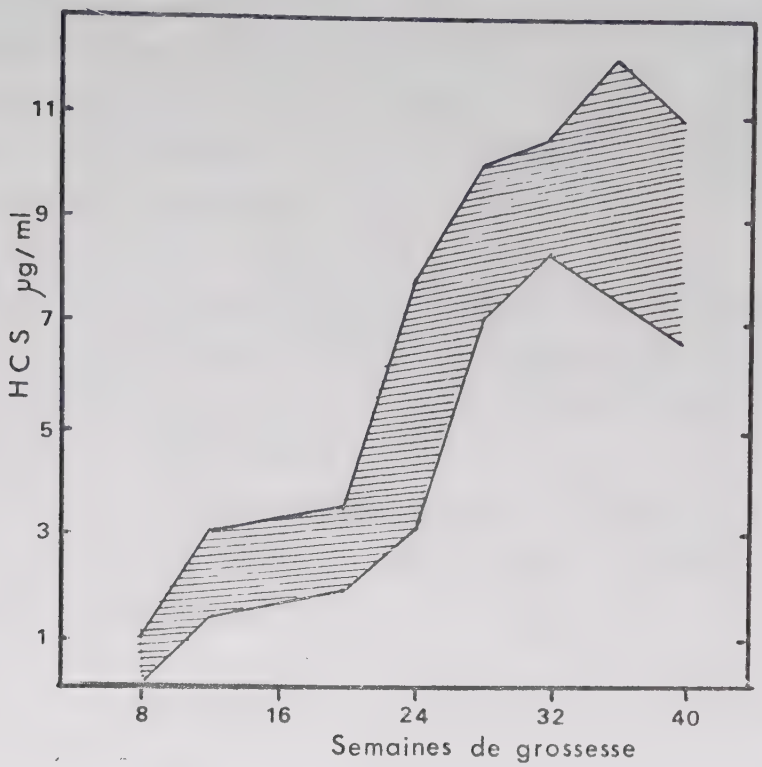


FIGURE 11

VALEURS MOYENNES DE HCS AU COURS DE GROSSESSES NORMALES (46)

Son métabolisme est extrêmement rapide : en effet, une demi-vie de l'ordre de 20 minutes permet l'évaluation, à terme, d'une sécrétion journalière voisine du gramme.

HCS entraîne une augmentation constante et significative des acides gras libres du plasma sans modifier la concentration du glucose sanguin (40). En réalité, son action sur le métabolisme lipidique semble être complexe et sera discutée au paragraphe suivant.

3 - Autres hormones

a - Insuline

Des dosages radioimmunologiques ont mis en évidence une hyperinsulinémie au cours de la grossesse. Cette élévation est peu marquée au cours du premier trimestre mais devient notable au cours du 2e et surtout du 3e trimestre. Elle atteint alors, après injection intra-veineuse de glucose, des valeurs moyennes trois fois plus élevées chez les femmes enceintes que dans un groupe témoin.

Cependant l'hypersécrétion observée est en contradiction avec :

1) le léger diabète gravidique (une moins bonne tolérance aux hydrates de carbone est mise en évidence aux 2e et 3e trimestres par l'épreuve de résistance à l'insuline).

2) l'épreuve d'hyperglycémie provoquée qui est sensiblement normale. Par ailleurs le grossesse permet de démasquer les états prédiabétiques et diabétiques.

Seule l'hypoglycémie à jeun (0,75 g/l contre une valeur habituelle de 0,90 g/l) corrobore l'hyperinsulinémie.

L'interrelation des métabolismes lipidique et glucidique, orientés vers une épargne du glucose, se présente d'une façon complexe qui sera discutée au paragraphe suivant. Il est probable que HCS joue un rôle dans l'hypersécrétion insulinique par action sur les cellules β de LANGHERANS et dans l'insulinorésistance observée.

b - Cortisol

La transcortine, protéine de transport du cortisol, est augmentée pendant la grossesse sous l'influence des oestrogènes. La demi-vie des glycocorticoïdes est allongée entraînant ce que l'on a dénommé le pseudo-Cushing de la grossesse humaine, puisque le taux du cortisol circulant atteint celui que l'on constate au cours de la maladie de Cushing. En revanche les signes cliniques de la maladie font totalement défaut parce que l'augmentation porte sur le cortisol lié, biologiquement inactif, et non sur le cortisol libre.

c - Hormones hypophysaires

L'hypertrophie hypophysaire serait la conséquence de la prolifération des cellules amphophiles dites à prolactine. Les sécrétions de STH, de TSH et d'ACTH sont peu modifiées sous l'influence de la grossesse. Seule MSH est augmentée et responsable des modifications pigmentaires obsevées chez la plupart des femmes enceintes.

d - Hormones thyroïdiennes

Il est généralement admis que la glande thyroïde s'hypertrophie au cours de la grossesse et revient à son volume antérieur après la délivrance. Cette hypertrophie n'a rien de comparable avec l'hyperactivité thyroïdienne de la maladie de Basedow.

Les modifications du métabolisme de l'iode seraient une augmentation de l'iode protéique et une diminution de la cléarance rénale des iodures. L'augmentation de l'iode hormonal (PBI et BEI) serait liée à un accroissement de la synthèse de la " thyroxin binding protéïn " sous l'influence des oestrogènes. La disponibilité supplémentaire des sites de liaison par molécule entraîne une fixation hormonale accrue. Parallèlement la fraction de thyroxine dialysable serait abaissée dès le début de la grossesse. Cependant, d'autres auteurs (19) contestent un certain nombre de ces faits, en trouvant une clearance rénale tout à fait normale et pensent que la thyroïde dans la grossesse constitue un exemple typique " de thyréose compensatrice " tendant à assurer à l'organisme les quantités élevées d'iode dont celui-ci a besoin pour une hormonogénèse accrue.

En conclusion, on peut s'accorder sur un état d'euthyroïdie pendant la grossesse et même plutôt d'hypothyroïdie, car les femmes enceintes hyperthyroïdiennes voient leurs troubles s'améliorer au cours de leur grossesse. Cette hypothyroïdie peut être en rapport avec l'hypercholestérolémie gravidique.

C - ESSAI D'INTERPRETATION ENDOCRINIENNE DE L'HYPERLIPEMIE GRAVIDIQUE

1 - L'imprégnation oestrogénique est-elle responsable des modifications importantes des lipides, des lipoprotéines observées au cours de la grossesse ?

a - Lipides plasmatiques

On attribue habituellement aux oestrogènes un rôle lipomobilisateur et préventif de l'athérome. Différents groupesde chercheurs (29,100, 101) ont étudié, chez la femme ménopausée ou castrée, les effets de traitements oestrogéniques de longue durée sur les lipides circulants. Différents oestrogènes ont été utilisés (éthinyloestradiol, benzoate d' oestradiol, équiline) à des doses très variables (0,05 à 2,50 mg par jour). Les résultats dépendent évidemment des conditions expérimentales, mais ils peuvent se résumer de la manière suivante:

1) Il existe une dose seuil d'oestrogène équivalente à 0,05 mg d'éthinyloestradiol au-dessous de laquelle on n'observe aucun effet;

2) Des doses d'oestrogènes suffisantes et prolongées (9 à 12 mois) entraînent une diminution du cholestérol circulant d'autant plus marquée que son taux initial est élevé (3) et une augmentation du taux de phospholipides. Le rapport cholestérol/phospholipides est donc fortement diminué.

Ces modifications sont significativement probantes, alors que l'hypertriglycéridémie et l'hyperlipémie globale ne sont pas constantes et en tout cas peu significatives.

Ces données ne permettent pas d'expliquer totalement les résultats que nous avons observés. En premier lieu, on ne peut imputer aux seuls oestrogènes le quasi-doublement de la lipémie en fin de grossesse. Seule, l'augmentation des phospholipides et, pour une faible part,des triglycérides coïncide avec les conclusions des travaux antérieurs. Au cours du premier trimestre de la grossesse, où l'imprégnation oestrogénique est comparable à celle que les auteurs ci-dessus obtiennent artificiellement chez des femmes castrées ou ménopausées, on observe bien une légère diminution de la cholestérolémie, mais le taux des phospholipides diminue

également. Le rapport cholestérol/phospholipides reste pratiquement inchangé. C'est au cours du deuxième trimestre que l'on constate les perturbations les plus importantes : la lipémie s'accroît en flèche, avec une participation à peu près équivalente des trois fractions. C'est aussi à cette période de la grossesse que la sécrétion oestrogénique devient très intense, que l'unité foeto-placentaire commence à jouer un rôle hormonal important. Le métabolisme du cholestérol maternel est très perturbé, puisqu'il est le précurseur de la progestérone dont la production atteint 50 mg par jour en fin de grossesse. Enfin, au cours du troisième trimestre, les modifications du profil lipidique ne sont pas en rapport avec l'augmentation considérable de la sécrétion oestrogénique.

Il faut préciser que l'oestriol représente en fin de grossesse une proportion importante des oestrogènes sécrétés, et qu'il ne possède vraisemblablement pas les mêmes propriétés que l'oestradiol sur le métabolisme lipidique. Cette hormone, en effet comme nous l'avons signalé plus haut, est la seule qui possède une activité biologique appréciable et n'augmente réellement dans l'organisme maternel qu'au cours du premier trimestre. Sa sécrétion qui est progressive au cours des deux trimestres suivants reste sans commune mesure avec la production des oestrogènes totaux.

b - Lipoprotéines

Avec des techniques aussi rudimentaires que le lipidogramme et le test de BURSTEIN, on ne peut prétendre faire une étude complète des lipoprotéines. Néanmoins, deux résultats nous semblent ressortir avec certitude de ce travail :

1) Le rapport β/α reste sensiblement constant pendant les deux premiers trimestres de la grossesse, malgré une légère diminution. Le test de BURSTEIN ne varie pas sensiblement, si ce n'est une légère augmentation à partir du 2e trimestre.

2) Au cours du dernier trimestre, on constate une augmentation explosive du rapport β/α , du test de BURSTEIN et des triglycérides.

Ce faisceau de résultats plaide en faveur d'une biosynthèse accrue de VLDL.

Ces conclusions sont d'autant plus difficiles à interpréter que l'effet des oestrogènes sur la synthèse des lipoprotéines plasmatiques est assez mal connu. FURMAN, en 1967, (37) a montré que, sous l'effet des oestrogènes, les fractions lipidiques transportées par les HDL et les VLDL augmentaient. Il en déduisait l'augmentation des taux des phospholipides et des triglycérides qui sont les principales fractions transportées par ces protéines (Tableau XIII).

Lipoprotéines	Migration électrophorétique et taux normal	Composition chimique en %				
		Peptide	P.L.	Chol. libre	Chol. estérifié	T.G.
H D L	α (30%)	50	22	3	14	8
L D L	β (65%)	21	22	8	37	11
V L D L	pré-β (5%)	10	18	7	12	50

TABLEAU XIII - COMPOSITION DES CLASSES DE LIPOPROTEINES

Il invoquait un mécanisme de stimulation de la biosynthèse hépatique de l'apoliprotéine A.

On sait par ailleurs que le rapport β/α est plus faible chez la femme en activité génitale que chez l'homme : ce fait est l'un des arguments du rôle préventif des oestrogènes sur la maladie athéromateuse.

c - Oestrogènes et composition centésimale en acides gras

Pour argumenter les modifications de la composition en acides gras des lipides plasmatiques sous l'influence des oestrogènes, on ne trouve dans la littérature que des expériences réalisées chez l'animal qu'il est difficile de transposer à l'espèce humaine. Rappelons cependans que les modifications du profil habituel des acides gras sont dûes principalement aux variations des acides de la famille linoléique. Par ailleurs la précocité d'apparition de ces modifications est assez variable d'un cas à un autre. En outre, elles ne peuvent être interprétées qu'en fonction d'un grand nombre de facteurs, ce qui rend difficile l'approche de ce problème.

On peut se demander si les acides gras essentiels sont influencés par les oestrogènes au niveau de leur absorption intestinale ou de leur catabolisme, ou bien s'ils sont - plus, vraisemblablement - captés et utilisés en quantité importante par le foetus pour sa croissance. On connait, en effet, leur rôle primordial dans l'élaboration des cellules nerveuses de l'embryon (7 , 72). L'apport alimentaire, surtout chez la femme dont on surveille le poids, peut être insuffisant par rapport à l'augmentation des besoins du foetus et de la mère. On sait, en effet, que les réserves maternelles sont accrues au cours de la gestation sous forme de dépôt lipidique dans le tissu adipeux (54) (Figure 12).

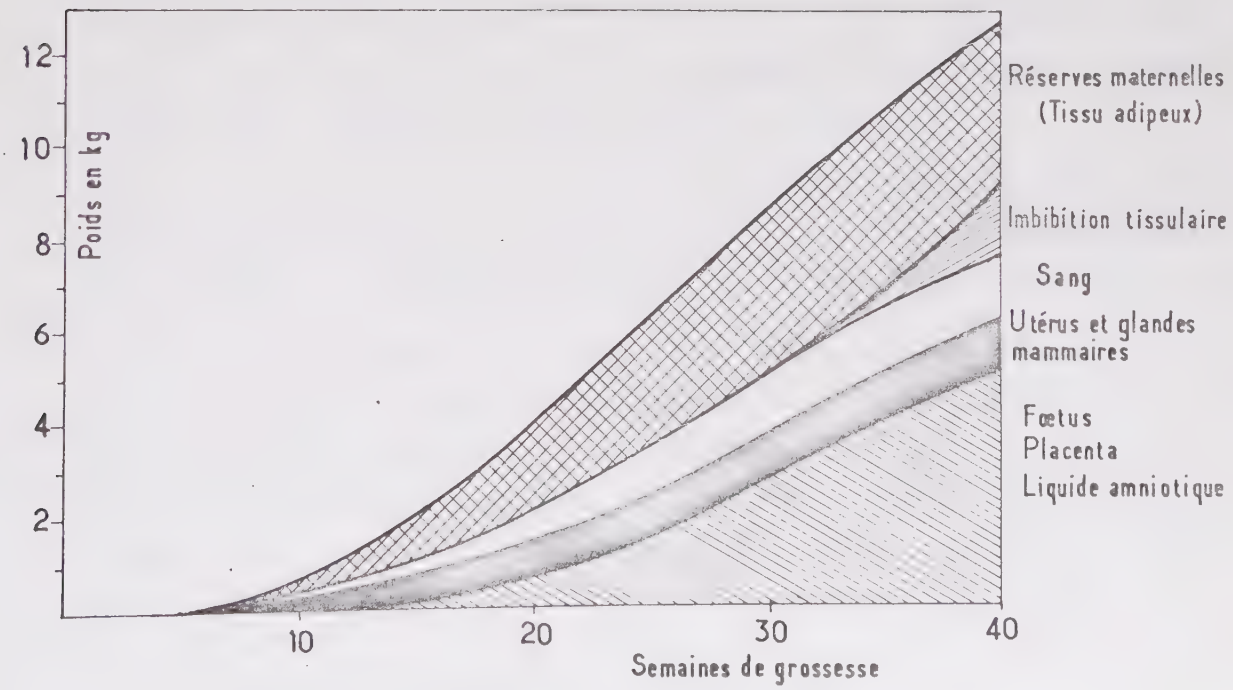


FIGURE 12 - REPARTITION DE LA PRISE DE POIDS DE L'ORGANISME MATERNEL AU COURS DE LA GROSSESSE (d'après HYTTEN et LEITCH, 54)

On sait également que, chez l'animal, la femelle supporte mieux la carence en acides gras indispensables que le mâle. Lors d'un apport alimentaire limité en acides gras polyinsaturés, les oestrogènes mobilisent l'acide linoléique du tissu adipeux (89) et maintiennent l'acide arachidonique à un certain taux dans les esters du cholestérol et les phospholipides (76). Nous sommes loin, évidemment, d'un état nutritionnel aussi déséquilibré lors d'une grossesse, d'autant plus que nous n'avons pu mettre en évidence les triénoïques en Δ9°, premier signe d'un déficit en acide linoléique. On n'observe pas non plus de signe de carence au niveau du tissu adipeux dans lequel le pourcentage d'acide linoléique reste inchangé (51).

Pour conclure cette première partie de la discussion, on peut noter que l'influence des oestrogènes au cours de la grossesse paraît se manifester sur l'augmentation hépatique de la synthèse de certaines protéines plasmatiques. Ce sont, en particulier, des globulines, qu'il s'agisse de la transcortine, de la "thyroxin binding protein" ou de l'apoliprotéine A. Cette dernière joue un rôle très important dans le métabolisme et le transport des acides gras estérifiés sous forme de VLDL. L'augmentation des pré-β-lipoprotéines est particulièrement nette le dernier mois de la grossesse; une synthèse accrue de l'apoprotéine A pourrait, en effet, contribuer à mobiliser le flux considérable des acides gras non estérifiés qui submerge le foie à cette époque.

Par contre, on ne peut que supposer, sans l'affirmer, l'augmentation de la biosynthèse hépatique des acides gras.

La stimulation de la synthèse des acides gras à chaîne longue à partir du (^{14}C)-acétate sous l'influence de l'oestradiol a été démontrée dans des expériences d'incubation de coupes de placenta humain (52)

Par ailleurs, on sait que la production journalière de l'oestradiol dépasse, à partir du 2e trimestre, les doses thérapeutiques habituellement utilisées. Le taux de sécrétion de l'oestradiol est multiplié par 20 en fin de grossesse. La synthèse des acides gras (acides palmitique et oléique) observée est-elle dépendante de cette sécrétion ?

° Acides gras polyinsaturés de la famille oléique

L'augmentation du pool des acides gras peut avoir une double origine : la biosynthèse hépatique et la lipolyse au niveau des tissus périphériques. On connaît, en effet, le rôle lipolytique des oestrogènes (69).

D'autre part, dans le pool d'acides gras libérés, il faut tenir compte de l'influence d'un certain nombre d'autres hormones, en particulier, HCS.

2 - Rôle de HCS - Interrelation des métabolismes lipidique et glucidique.

L'action de HCS sur le métabolisme lipidique est assez complexe. On note un balancement entre une action lipolytique, d'une part, et une action de néolipogénèse sur le tissu adipeux, d'autre part. Cette lipogénèse serait induite directement et par l'hyperinsulinisme secondaire.

a - Lipolyse

GRUMBACK et coll. (40) ont montré, in vivo, que HCS entraîne une augmentation importante des acides gras non estérifiés dans le plasma. Cette action a été retrouvée, in vitro, sur des cellules adipeuses isolées chez le Rat (123,124). Cette lipolyse accrue entraîne la libération d'un surplus d'acides gras non estérifiés qui sont utilisés préférentiellement par les tissus et créent un état d'insulino-résistance. Celle-ci est indépendante du fonctionnement surrénalien. En effet, elle a été démontrée chez une femme enceinte surrénalectomisée (74).

On peut donc entrevoir le rôle principal de HCS au cours de la grossesse. Grâce à son action sur les lipides, le rôle de cette hormone protéïque serait d'assurer une grande partie des besoins énergiques maternels et d'épargner ainsi le glucose de la mère.

Le développement du foetus provoque une fuite permanente du glucose maternel qui passe librement à travers le placenta, à laquelle s'ajoute une augmentation du volume de répartition des hydrates de carbone.

b - Lipogénèse

Récemment, en 1969, LEAKE et BURT (70) ont démontré que l'état gravidique ou l'injection de HCS d'origine humaine chez des rats induisait la réactivité du tissu adipeux à l'insuline. Cette expérience a été confirmée par d'autres auteurs (38). L'utilisation des glucides par le tissu adipeux est augmentée sous l'influence de HCS, comme le montre la production accrue de CO_2, l'accumulation de glycogène et des triglycérides dans le tissu adipeux périépididymaire de Rat incubé avec du glucose U (^{14}C).

Ces faits corroborent l'accumulation de dépôt sous forme de tissu adipeux au cours de la grossesse comme le démontrent HYTTEN et LEITCH (54).

En réalité, HCS entraîne un équilibre entre une synthèse et une hydrolyse lipidique tout au long de la gestation. Un des rôles majeurs de HCS est d'assurer au foetus un apport énergétique suffisant et constant sous la forme de glucose aux dépends d'un trouble métabolique induit chez la mère qui, elle, utiliserait préférentiellement les substrats lipidiques, l'ensemble s'insérant dans un effet anabolique général dont la nécessité apparaît à l'évidence.

D - CONCLUSION

Il paraît difficile de préciser le rôle exact des oestrogènes d'une part, et de HCS, d'autre part, sur le métabolisme lipidique au cours de la grossesse; leurs actions parfois similaires peuvent, de plus, se masquer l'une l'autre par des hypersécrétions concomitantes.

Cependant, un rôle différent, en vue d'une épargne glucidique pour HCS et d'une mobilisation lipidique pour les oestrogènes semble se préciser.

La résultante de ces modifications endocriniennes très diverses est évidemment complexe et aboutit à un état d'équilibre que nous ne pouvons que décrire sur le plan du métabolisme lipidique, sans, pour autant, en faire une analyse étiologique très précise.

Au terme de ce chapitre, les principaux éléments des résultats et de la discussion que l'on peut tirer de cette étude peuvent se résumer de la façon suivante :

Le métabolisme lipidique subit d'importantes modifications au cours de la grossesse : les variations quantitatives et qualitatives des lipides circulants en sont le reflet. L'origine de l'hyperlipémie gravidique a été discutée et l'on a évoqué, entre autres, le rôle possible des oestrogènes dans les modifications du profil lipidique.
Ces modifications évoluent en trois périodes successives :

- une première période correspondant aux deux premiers mois de la grossesse, pendant laquelle les taux des lipides totaux et des différentes fractions lipidiques diminuent légèrement;

- une deuxième période correspondant environ au deuxième trimestre où la lipémie augmente fortement;

- une dernière période allant jusqu'à l'accouchement où les concentrations lipidiques augmentent faiblement ou restent en plateau, à l'exception des triglycérides.

L'évolution quantitative des acides gras totaux est la résultante des modifications particulières des acides gras des différentes fractions et montre que :

- la concentration des acides gras varie pratiquement du simple au double du début à la fin de la gestation;

- les acides palmitique et oléique sont les principaux responsables de cette augmentation. L'influence de la grossesse sur le profil lipidique habituel se traduit par une modification de la distribution des acides gras selon le schéma suivant : augmentation des acides saturés et des acides monoinsaturés, diminution des acides polyinsaturés.

Les modifications lipidiques observées sont confrontées à la sécrétion oestrogénique et la discussion porte sur le rôle éventuel de celle-ci, ainsi que sur celui des autres hormones hypersécrétées au cours de la grossesse. Ces données sont également confrontées aux résultats fournis par l'administration expérimentale d'oestrogènes.

En début de grossesse, il semble qu'il y ait peu d'interrelation possible avec un certain nombre d'hormones qui sont secrétées en abondance au cours du deuxième et du troisième trimestre, et dont l'action sur le métabolisme lipidique est indéniable. Il est possible, en effet, que l'action des oestrogènes soit masquée à cette époque ultérieure par des hypersécrétions hormonales concomitantes. D'autre part, on ne peut imputer aux seuls oestrogènes le quasi-doublement de la lipémie en fin de grossesse. S'il est possible, en effet, de discuter d'une action des oestrogènes sur la synthèse des acides gras observée, il faut tenir compte également du pool d'acides gras libérés à partir du tissu adipeux sous l'influence d'un certain nombre d'hormones à activité lipolytique. On pense tout particulièrement au rôle de l'hormone chorionique lactogène somatomammotrophique ou HCS.

Les modifications du profil des acides gras et en particulier la carence relative en acides gras de la famille linoléique observée chez la Femme enceinte ne peuvent être interprétées qu'en tenant compte d'un grand nombre de facteurs (alimentation maternelle, rôle du tissu adipeux, croissance foetale) rendant l'approche du problème très complexe.

C H A P I T R E

III

APPORT LIPIDIQUE DE LA MERE AU FOETUS

L'hyperlipémie de la Femme enceinte que nous avons étudiée au cours du chapitre précédent, contraste avec l'hypolipémie du foetus. Plusieurs auteurs (9, 20, 59, 84, 96, 107, 108, 137, 138) ont publié de brèves observations sur le sujet sans jamais en donner une analyse complète.

Dans un travail préliminaire publié en 1964 (22), nous avons confirmé cette différence de concentration des lipides sériques de part et d'autre de la barrière placentaire et nous avons démontré, en outre, que la composition centésimale en acides gras fractionnés par chromatographie en phase gazeuse n'était pas identique chez la mère et chez le foetus. L'extrait lipidique du sérum foetal est plus riche en acides gras saturés - et par conséquent moins riche en acides gras insaturés - que l'extrait lipidique du sérum maternel.

Le placenta, carrefour métabolique entre les deux circulations maternelle et foetale, joue un rôle fondamental dans la nutrition de l'embryon. Notre but était d'étudier le plus complètement possible l'apport lipidique de la mère au foetus en comparant les acides gras et les fractions lipidiques de part et d'autre du placenta.

En ponctionnant la veine ombilicale on obtient un échantillon de sang modifié par l'apport maternel et le métabolisme placentaire, avant son passage dans la circulation et les organes foetaux. Cet échantillon est comparé au sang maternel prélevé simultanément au cours de grossesses normales, mais aussi au cours de grossesses pathologiques au terme desquelles naissent des enfants hypotrophiques.

Nous avons accordé une importance toute particulière aux modifications de concentration de l'acide linoléique. Nous voulions vérifier une hypothèse selon laquelle l'origine des hypotrophies foetales serait un déficit en cet acide gras essentiel, indispensable à la croissance.

D'autre part, cet acide gras, non synthétisable par les tissus animaux, peut être considéré comme un traceur naturel nous apportant ainsi une aide précieuse pour étudier le passage transplacentaire des acides gras.

Afin de bien situer le problème de la nutrition foetale, la première partie de ce chapitre comporte un rappel succinct de morphologie et de physiologie placentaire.

I - RAPPEL MORPHOLOGIQUE ET PHYSIOLOGIQUE DU PLACENTA

Le placenta, organe foetal né en même temps que l'embryon, a pour rôle d'assurer la survie de celui-ci. Il participe à des échanges étroits avec le foetus lui apportant l'oxygène et le matériel nécessaire à sa croissance tout en le débarrassant de ses produits de déchets.

Si le passage transplacentaire de molécules hydrosolubles telles que le glucose ou les hormones peptidiques a reçu de nombreuses preuves formelles, il en est différemment des molécules lipidiques hydrophobes.

On ne peut envisager pour celles-ci une simple diffusion : la morphologie et l'histologie du placenta humain montrent que la barrière à franchir est plus complexe que celle de l'hépatocyte ou de l'adipocyte.

A - RAPPEL MORPHOLOGIQUE

Le placenta humain (figure 13) est du type hémo-chorial, celui qui réalise le contact le plus étroit entre les éléments maternels et les éléments foetaux. Ceux-ci pénètrent profondément dans la muqueuse utérine qui a subi de grandes modifications à leur contact.

La muqueuse utérine profondément remaniée (caduque placentaire) constitue l'élément maternel du placenta. On y distingue, à partir de la musculeuse utérine, deux couches tissulaires :

- une couche spongieuse formée par les tubes glandulaires hypertrophiés;

- une couche superficielle compacte, ou lame basale de WINCKLER, formée de cellules déciduales. La disposition superficielle de ces cellules en vagues ou saillies forme des cloisons incomplètes qui délimitent des massifs placentaires ou " cotylédons ". Ces deux couches placentaires sont parcourues par de nombreux vaisseaux maternels.

L'élément foetal du placenta comprend, du dehors en dedans, la plaque choriale, où circulent de nombreux vaisseaux ombilicaux et les villosités choriales qui représentent les éléments essentiels du placenta, les échanges mère-foetus se réalisant à travers leur paroi.

La villosité placentaire est formée d'un axe conjonctivo-vasculaire et d'une paroi. Cette paroi ou trophoblaste comprend :

- une assise épithéliale superficielle de nature syncytiale parsemée de nombreux noyaux irréguliers très colorables. Au microscope électronique, le syncytium apparaît garni d'une bordure en brosse;

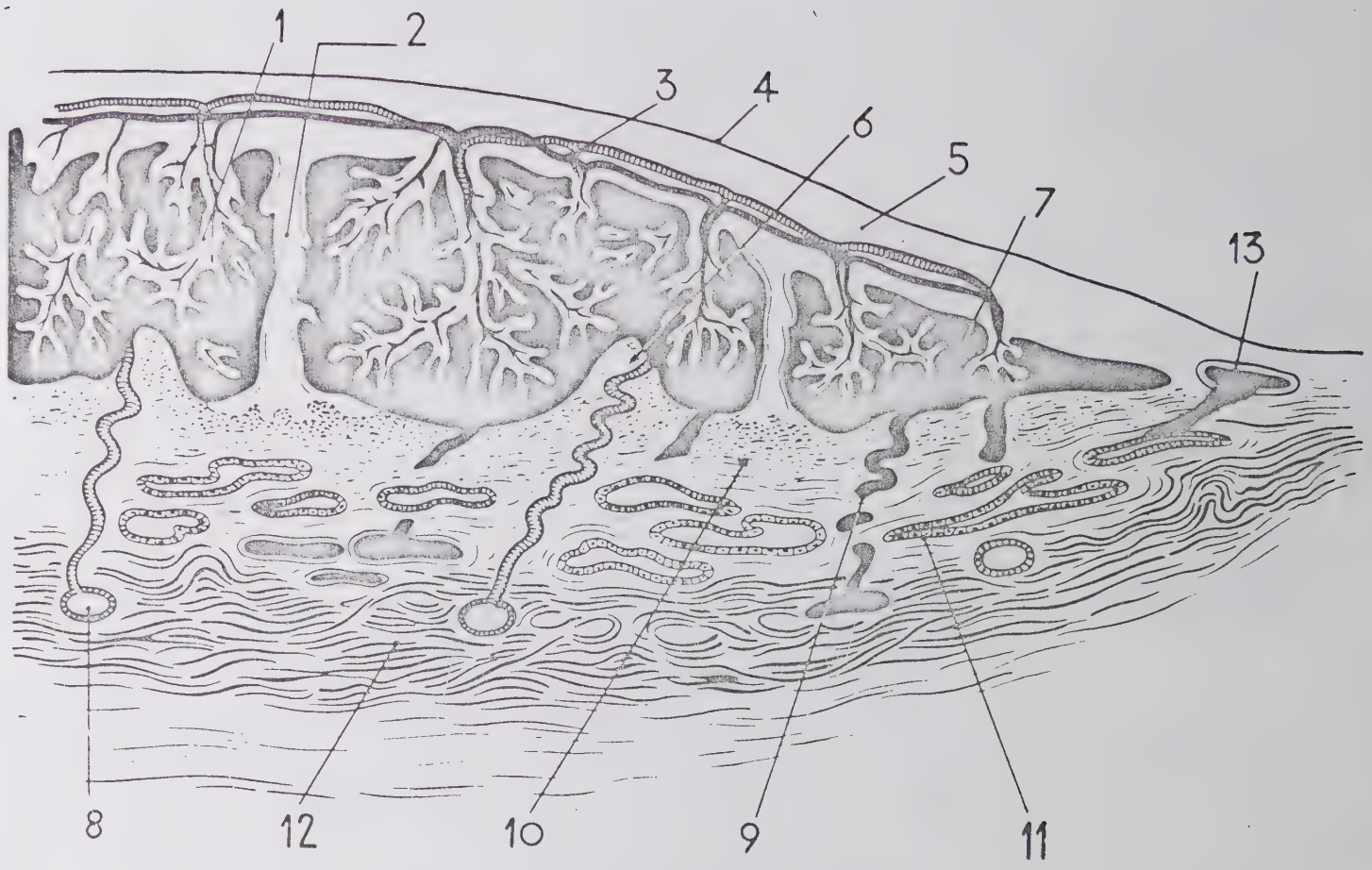
- une assise épithéliale profonde, la couche de LANGHANS, formée de grosses cellules polyédriques, claires, bien délimitées et alignées sur une seule rangée.

Pour certains auteurs, les villosités choriales s'apparentent à un système folliculo-ramifié issu de la plaque choriale qui en serait le tronc. Les rameaux qui s'en dégagent sont, soit libres (villosités libres), soit solidement fixés sur la lame basale (villosités crampons)

Pour d'autres auteurs, les villosités s'anastomosent les unes aux autres dans une disposition labyrinthique.

Sous l'action érosive du trophoblaste les vaisseaux sanguins maternels utéroplacentaires sont ouverts et s'épanchent en lacs sanguins entre la lame basale et la plaque choriale. Les villosités s'y répandent et il est classique de comparer le placenta à une " éponge baignant dans le sang maternel ".

Les circulations maternelles et foetales ne communiquent pas : elles sont séparées par l'épithélium de la villosité et par la mince paroi capillaire (figure n° 14). C'est donc à ce niveau que se trouve la " barrière placentaire " et que réside l'inconnu des échanges mère-foetus



Coupe schématique du placenta à terme.

1, villosité libre ; 2, villosité crampon ; 3, artère et veine ombilicales ; 4, amnios ; 5, plaque choriale ; 6, septum ; 7, espace intervilleux ; 8, artériole utérine ; 9, veine utérine ; 10, lame basale de Winkler ; 11, tube glandulaire (couche spongieuse) ; 12, musculeuse utérine ; 13, sinus marginal.

FIGURE 13 - D'après MERGER ([80])

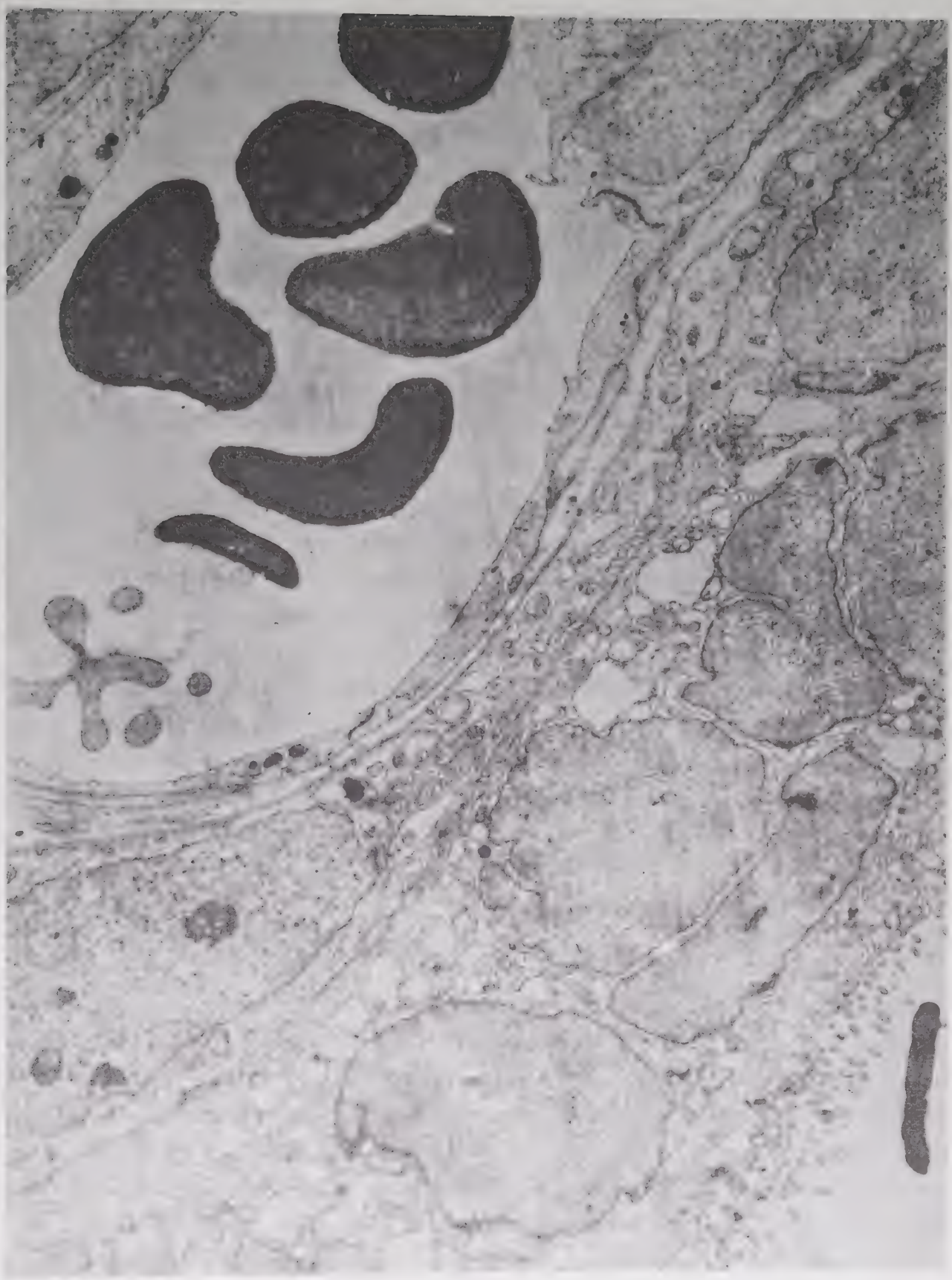


FIG. 14 - Paroi d'une villosité humaine à terme, vue au microscope électronique (×4.000) d'après Panigel (90)

On remarque · en haut et à gauche, plusieurs hématies fœtales, et en bas et à droite, la tranche d'une hématie maternelle.

On sait que la surface d'échange représentée par l'ensemble des villosités est comprise entre 7 et 12 m^2. La villosité subit, au cours de la grossesse, des modifications histologiques et morphologiques.

Au début, elle est épaisse, le tissu conjonctif est lâche. Les vaisseaux ombilicaux (artères et veine) sont anastomosés par un riche système capillaire. Vers le 5e mois, on note un épaississement de la trame conjonctive qui devient plus dense. Les vaisseaux ont une paroi propre plus épaisse, les capillaires sont plus nombreux. La paroi de la villosité s'amincit, le syncytium est plus mince et la couche de LANGHANS s'interrompt souvent. Il en résulte un contact plus intime entre le sang foetal et le sang maternel. En fin de grossesse la villosité est grêle. Le syncytium discontinu et mince est peut-être le signe d'une sénescence du placenta.

Les variations histologiques du syncytium des villosités semblent indiquer une évolution dans leurs fonctions. On peut se demander à la suite des observations histologiques, d'une part, et, d'autre part, du volume du placenta au cours de la grossesse, si le rôle actif du placenta ne se situerait pas principalement au début de la gestation. En effet, dans la première moitié de la grossesse le volume considérable du placenta par rapport à l'embryon, le nombre des villosités et l'importanc de leur trophoblaste semblent indiquer une activité métabolique considérable. Il conviendrait donc d'envisager dès cette époque le rôle de la synthèse placentaire.

B - CIRCULATION FOETO - MATERNELLE

Après échange, au niveau du syncytium, entre les deux circulations maternelle et foetale, le sang oxygéné est collecté par les nombreu capillaires des villosités qui convergent vers la veine ombilicale du cordon. Le cordon ombilical se présente à terme comme une tige arrondie, tordue, d'environ 50 cm de long, d'un diamètre de 2 cm , blanchâtre, laissant apparaître le tracé spiralé et bleuâtre des vaisseaux ombilicaux. Les vaisseaux ombilicaux comprennent la veine ombilicale qui est large et qui contient du sang artériel et deux artères ombilicales plus petites qu conduisent au placenta le sang du foetus. Elles contiennent donc du sang veineux et s'enroulent en spirale autour de la veine.

II - PROTOCOLE D'ETUDE

A - PRELEVEMENTS SANGUINS

Les échantillons sanguins sont recueillis sur la mère et sur le cordon ombilical lors de l'accouchement juste après l'expulsion du foetus. On prélève environ 15 ml. de sang à la veine du pli du coude de la mère.

Les prélèvements réalisés sur le cordon ombilical permettent d'étudier, selon les modalités de recueil, les constituants lipidiques :

- soit en amont du foetus,
- soit en aval du foetus.

1 - En amont du foetus

On prélève à la veine ombilicale le sang qui a traversé le placenta et que reçoit le foetus. Le prélèvement est relativement facile. Après section du cordon entre deux pinces de KOCHER, on prélève le sang de la veine ombilicale du côté maternel, soit par aspiration à la seringue, soit par ponction à l'aide d'un trocard d'assez gros calibre (15/10). On recueille assez facilement 15 à 20 ml de sang.

2 - En aval du foetus

On recueille à l'artère ombilicale le sang qui reflète l'activité métabolique du foetus. La réalisation pratique est délicate. En effet, les artères ombilicales sont de calibres réduits et contiennent relativement peu de sang.

Un prélèvement convenable n'est possible qu'en présence d'un cordon relativement long que l'on clampe à la vulve, d'une part, et le plus près possible de l'insersion ombilicale, d'autre part. On peut alors prélever le sang de la veine ombilicale comme nous l'indiquons ci-dessus et le sang des deux artères. Dans les meilleures possibilités, on recueill 5 à 7 ml de sang à partir de celles-ci. Les résultats de la discussion

que soulève cette dernière série de prélèvements seront étudiés dans le chapitre IV. Nous étudions ici les problèmes relatifs au sang de la veine ombilicale.

B - CHOIX DES ENFANTS

1 - Enfants témoins

Nous avons sélectionné 12 femmes dont les grossesses s'étaient déroulées de façon tout à fait normale et nous avons réalisé les prélèvements dans les conditions exposées précédemment au moment de la naissance. Les accouchements ne sont passés normalement. Les renseignements concernant poids, taille des enfants, âge, nombre de grossesses, prise de poids des mères sont consignés dans le tableau XIV.

Cas n°	MERES						ENFANTS		
	Nom	Age	Nombre de grossesses	Terme (mois)	Gain pondéral au cours de la grossesse (en kg)	Taille	Sexe	Poids (g)	Taille (cm)
1	R... Monique	29	I	9 1/4	14	1.70	F	4.100	52
2	S... Danièle	21	I	8 1/2	8	1.60	M	3.150	50
3	S... Paulette	33	IV	9	7	1.59	F	3.470	49
4	G... Françoise	21	I	9	12	1.55	M	3.010	50
5	M... Monique	20	I	8 1/2			F	2.730	49
6	T... Evelyne	26	I	8 1/2	7	1.71	M	3.400	50
7	D... Françoise	34	III	8 3/4	10	1.57	M	3.500	51
8	Q... Claire	22	I	9	13		F	3.670	50
9	D... Claude	33	II	8	12	1.62	F	2.630	48
10	C... Isabelle	27	II	8 1/2	12	1.76	M	2.950	50
11	D... Lucie	37	III	9	12	1.62	F	3.130	51
12	B... Pierrette	26	II	8 3/4	9	1.65	M	2.970	50

TABLEAU XIV

2 - Enfants hypotrophiques

Nous avons étudié les lipides chez deux enfants présentant une hypotrophie foetale particulièrement nette :

- l'une d'origine toxémique,
- l'autre d'origine inconnue.

Le petit nombre des enfants étudiés s'explique par la rareté des hypotrophies foetales aussi importantes que celles que nous avons choisies. La surveillance et la thérapeutique des grossesses pathologiques permet d'éviter le plus souvent l'apparition de ces cas extrêmes. En effet, nous avons volontairement sélectionné des enfants dont le poids de naissance, à terme, était inférieur à 2 kg dans le but d'obtenir des modifications plus visibles et plus précises.

Un de ces enfants est né d'une mère présentant un syndrome toxémique. Madame N!.. Jacqueline, primipare de 31 ans, a été suivie pour hypertension, albuminurie et oedème au cours de sa grossesse. Elle est hospitalisée au 7e mois. On note une tension artérielle à 20 - 13,5 , une albuminurie à 1,75 g/24h, une urée à 0,50 g/1. Les lipides totaux sont à 10,6 g/1 et le cholestérol à 3 g/1. La hauteur utérine est de 22 cm. Les bruits du coeur sont perçus. On réalise une césarienne à 8 mois 1/3. La hauteur utérine n'a guère progressé (24 cm). L'enfant, du sexe féminin, pèse 1.450 g, mesure 44 cm. et présente un périmètre céphalique de 30 cm. Le placenta pèse 350 g.

Par contre, le deuxième cas étudié est une hypotrophie foetale idiopathique.

Madame D... Madeleine, primipare de 23 ans, a présenté une grossesse apparemment normale avec une prise de poids de 10 kg. sans albuminurie, ni oedème, ni hypertension. On note une hypotrophie utérine isolée très importante, la hauteur de l'utérus étant de 27 cm à terme. Le nouveau-né, de sexe féminin, pèse 1.980 g, mesure 44 cm et présente un périmètre céphalique de 32 cm.

3 - Enfants hypertrophiques nés de mères diabétiques

Nous avons également poursuivi nos investigations dans le cas d'enfants de mères diabétiques pour voir les modifications observées dans le cas de gros enfants. Nous n'avons pas trouvé de modifications significativement probantes. C'est la raison pour laquelle nous ne présentons qu'un seul cas à titre d'exemple et nous pensons, par ailleurs, que ce sujet nous éloigne de notre ligne de travail.

La mère du cas présenté, Madame P..., 45 ans, troisième grossesse, diabétique, a été césarisée à la fin du 8e mois pour excès de liquide et gros enfant. Elle a reçu 50 U d'insuline-retard par jour. L'enfant de sexe masculin pèse 3.540 g et mesure 54 cm , son périmètre céphalique est de 36 cm.

III - R E S U L T A T S

A - ENFANTS TEMOINS

1 - Composition lipidique du sérum maternel et du sérum de la veine ombilicale.

a - Lipides totaux et fractions lipidiques

L'hypolipémie de la veine ombilicale contraste avec l'hyperlipémie maternelle. D'après nos résultats, le sang ombilical contient en moyenne 3,5 fois moins de lipides que le sang maternel.

Toutes les fractions lipidiques participent à cette hypolipémie. Nous avons établi pour chaque fraction la moyenne des dosages et la déviation standard correspondante. Le tableau XV représente la composition des lipides sériques des mères et celle de leurs enfants respectifs au moment de la naissance. Par rapport au sang maternel, le sang ombilical contient en moyenne, 3,8 fois moins de cholestérol total,

4,8 fois moins de triglycérides et 2,9 fois moins de phospholipides.

La présentation de l'ensemble de ces résultats sous forme de colonnes (figure 15) permet de mieux rendre compte des différences significatives de composition lipidique de part et d'autre de la barrière placentaire. On remarque ainsi, plus particulièrement, le pourcentage élevé de la fraction phospholipides chez l'enfant (41,5%) et de la fraction triglycérides (17%) chez la mère.

Le taux des acides gras non estérifiés, en gramme par litre est deux fois et demi plus élevé dans le sang maternel que dans le sang ombilical, mais le pourcentage de cette fraction par rapport aux lipides totaux est une fois et demi plus faible à cause de l'hyperlipémie maternelle.

Contrairement à WHALEY, SABATA et coll. (109,133) nous n'avons pas constaté de corrélation entre la variation du taux des acides gras non estérifiés chez la mère et leur variation chez l'enfant. Il est à noter que le taux élevé des acides gras non estérifiés chez la mère au moment de l'accouchement doit être imputé à l'effet lipolytique de l'adrénaline secrétée sous l'influence du stess dû au travail (109).

Enfin, comme le signalent d'ailleurs certains auteurs (11,63), il n'y a aucune relation entre le taux des lipides totaux et le poids et moins encore le sexe des enfants.

b - Lipoprotéines et test de floculation

Nous avons complété notre étude des lipides en réalisant différents tests de floculation. Les valeurs élevées trouvées au test de KUNKEL - phénol traduisent également l'hyperlipémie gravidique.

Le test de BURSTEIN dont le taux est particulièrement important exprime l'augmentation des β et des pré - β - lipoprotéines. Ces dernières apparaissent principalement le dernier mois de la grossesse. Le profil électrophorétique traduit ces modifications. La valeur du rapport β/α est relativement élevée (3,12 en moyenne).

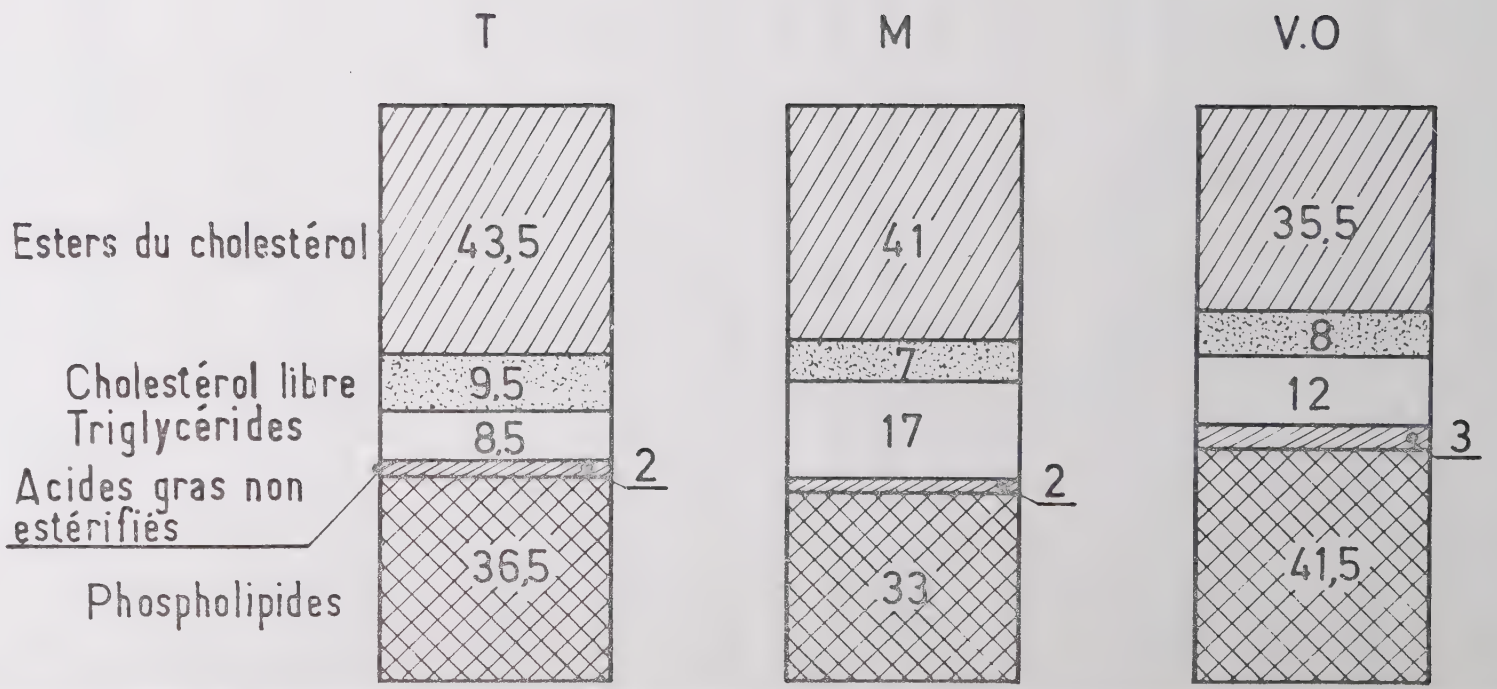
TABLEAU XV

COMPOSITION LIPIDIQUE DU SERUM MATERNEL (M)
ET DE LA VEINE OMBILICALE (V.O.)

NOMBRE DE CAS	LIPIDES TOTAUX g/l		CHOLESTEROL TOTAL g/l		CHOLESTEROL ESTERIFIE g/l		CHOLESTEROL LIBRE g/l		Rapport CHOLEST.ESTERIFIE / CHOLESTEROL TOTAL		TRIGLYCERIDES g/l		PHOSPHOLIPIDES g/l		ACIDES GRAS LIBRES			
	M.	V.O.	M.	V.O.	M.	V.O.	M.	V.O.	M.	V.O.	M.	V.O.	M.	V.O.	M. mEq/l	M. g/l	V.O. mEq/l	V.O. g/l
1	10,10	2,32	3,06	0,54	2,30	0,39	0,76	0,15	0,75	0,72	2,10	0,43	3,10	1,00	0,74	0,19	0,26	0,07
2	11,10	3,28	3,73	0,82	2,83	0,57	0,90	0,25	0,76	0,70	1,57	0,40	3,50	1,55	0,96	0,24	0,39	0,10
3		1,99		0,61		0,45		0,16		0,73		0,17		0,85	0,35	0,09	0,11	0,03
4	8,52	2,36	2,36	0,45	1,78	0,30	0,58	0,15	0,75	0,67	0,92	0,56	3,72	1,05	0,90	0,23	0,38	0,09
5	7,92	2,82	2,60	0,78	2,10	0,62	0,50	0,16	0,80	0,79	1,12	0,17	2,57	1,23	0,40	0,10	0,36	0,09
6	7,12	2,54	2,27	0,81	1,85	0,57	0,42	0,24	0,82	0,70	1,00	0,26	2,39	1,00	0,48	0,12	0,24	0,06
7	7,22	2,21	2,30	0,64	1,86	0,40	0,44	0,24	0,81	0,62	1,00	0,20	2,45	0,98	0,52	0,13	0,40	0,10
8	9,05	2,20	2,50	0,70	2,00	0,55	0,50	0,15	0,80	0,79	1,95	0,25	2,94	0,82	0,80	0,20	0,12	0,03
9	10,94	2,98	2,65	0,90	2,25	0,70	0,40	0,20	0,85	0,78	2,80	0,32	3,55	1,16	1,18	0,30	0,35	0,09
10	9,56	2,70	3,08	0,85	2,40	0,65	0,68	0,20	0,77	0,76	1,45	0,15	3,00	1,14	1,13	0,29	0,36	0,09
11	10,22	2,81	3,10	0,85	2,20	0,60	0,90	0,25	0,71	0,71	1,75	0,40	3,60	1,05	0,60	0,15	0,26	0,07
12	9,24	2,80	3,22	0,90	2,50	0,60	0,72	0,30	0,78	0,67	1,35	0,58	2,70	0,85	0,58	0,15	0,15	0,04
M ± σ	9,18±1,37	2,58±0,37	2,80±0,46	0,73±0,14	2,19±0,31	0,53±0,12	0,62±0,18	0,20±0,05	0,78±0,04	0,72±0,05	1,55±0,57	0,32±0,14	3,05±0,48	1,06±0,20	0,72 ±0,28	0,18 ±0,07	0,28 ±0,10	0,07 ±0,03

Fig. 15

Pourcentage des différentes classes de lipides des témoins (T), du sérum maternel (M), et du sérum de la veine ombilicale (V.O.).



Ces mêmes tests de floculation ont reflété l'hypolipémie du sang de la veine ombilicale. On ne note pas, par contre, d'augmentation des β lipoprotéines. Au contraire, les valeurs du rapport β/α sont basses (1,74 en moyenne).

2 - Composition centésimale en acides gras des fractions lipidiques.

Les compositions en acides gras des sérums foetaux et maternels sont indiqués dans les tableaux XVI, XVII, XVIII, XIX et XX pour les lipides totaux et pour chacune des fractions lipidiques. Nous avons pour chaque acide calculé la moyenne et la déviation standard σ.

a - Lipides totaux (Tableau XVI)

La répartition des acides gras totaux exprime la résultante des compositions individuelles de chaque fraction lipidique. Le profil lipidique du sang de la veine ombilicale par rapport au sang maternel montre une répartition différente des acides gras :

- une augmentation très importante du pourcentage des acides gras saturés;
- une diminution de moindre importance du pourcentage des acides gras monoinsaturés;
- une diminution très nette du pourcentage de l'acide linoléique;
- une augmentation du pourcentage des acides gras polyinsaturés en C_{20}.

Les acides gras saturés du sang foetal représentent 55,4% des acides gras totaux. On note, par rapport au sang maternel, une augmentation de 25% pour l'acide palmitique, de 50% pour l'acide myristique et de 100% pour l'acide stéarique.

La modification importante du pourcentage de l'acide stéarique est un élément significatif qui apportera un argument positif à la discussion.

En ce qui concerne les acides monoinsaturés on remarque un balancement entre l'acide oléique dont le pourcentage est diminué d'un quart et l'acide palmitoléique dont le pourcentage est augmenté de la moitié.

L'acide linoléique représente 19,3% des acides gras maternels et 8% des acides gras du sang de la veine ombilicale. Le rapport des pourcentages est sensiblement du simple au double. Le pourcentage de l'acide arachidonique est nettement supérieur dans le sang de la veine ombilicale.

b - Esters du cholestérol (Tableau XVII)

Habituellement, 50% du cholestérol est estérifié par l'acide linoléique. Or cet acide ne représente plus que 39% des acides gras qui estérifient le cholestérol maternel et 17,5% seulement de ceux du sang de la veine ombilicale. Par contre, dans celui-ci, on note une augmentation de 100% des homologues supérieurs de l'acide linoléique (acide homoγlinoléique et arachidonique) par rapport au sang maternel.

Ce sont les acides palmitique et stéarique qui sont responsables, pour cette fraction, de la saturation relative des acides gras parvenant au foetus par rapport aux acides gras maternels.

D'autre part, et uniquement pour les esters du cholestérol, on remarque l'importance du pourcentage (45%) des acides gras monoinsaturés du sang de la veine ombilicale. En effet, le pourcentage de l'acide oléique ombilical est supérieur au pourcentage maternel, contrairement à ce que l'on observe pour les fractions triglycérides et phospholipides.

c - Phospholipides (Tableau XVIII)

En ce qui concerne les acides gras saturés du sang de la veine ombilicale on remarque seulement une augmentation du pourcentage des acides myristique et stéarique. Il ny a pas de modification de pourcentage pour l'acide palmitique, mais la dispersion des résultats est assez importante pour cet acide.

L'acide linoléique représente 15,1% des acides gras maternels et 6% des acides gras foetaux. Les homologues supérieurs de cet acide ont un pourcentage plus élevé dans le sang de la veine ombilicale. Dans celui-ci on note un écart type assez large pour l'acide arachidonique.

TABLEAU XVI

ACIDES GRAS TOTAUX DU SERUM MATERNEL (M)
ET DU SERUM DE LA VEINE OMBILICALE (V.O.)

	M													V. O.											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	M ± σ	1	2	3	4	5	6	7	8	9	11	12	M ± σ
Acides gras%																									
C 12 : 0	1,0	0,7	0,7	0,9	0,2	0,3	0,5	0,2	0,2	0,2	1,7	0,2	0,6 ± 0,4	0,2	0,1	0,2	0,2	0,3	0,3	0,2	0,5	1,0	0,4	0,5	0,3± 0,2
C 14 : 0	2,4	1,5	1,3	2,3	1,2	2,0	1,3	3,6	1,7	1,7	3,3	1,7	2,0± 0,8	2,1	1,4	1,6	4,0	2,5	2,4	1,5	2,4	7,5	7,2	2,2	3,1± 2,1
C 15 : 0	0,4	0,4	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,5	0,3	0,5	0,2	0,7	0,3± 0,1	0,1	0,3	0,2	0,4	0,3	0,2	0,1	0,3	1,1	1,0	0,4	0,4± 0,3
C 16 : 0	34,8	36,0	32,1	35,3	27,2	30,6	31,6	36,9	29,5	31,4	32,5	31,5	32,5± 2,8	39,0	38,3	41,7	43,9	41,4	42,8	44,6	39,0	36,3	33,5	35,5	39,6± 3,6
C 16 : 1	5,4	5,6	8,5	5,9	2,9	2,0	2,0	7,7	4,8	4,0	4,2	3,0	4,7± 2,0	8,0	7,8	5,0	8,3	6,8	6,5	3,9	7,0	6,6	3,8	6,0	6,3± 1,5
C 17 : 0	0,9	0,7	1,0	2,3	0,1	0,1	0,1	0,6	0,3	0,5	0,2	0,7	0,6± 0,6	0,1	0,8	0,4	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,4	0,2	0,2	0,3± 0,2
C 18 : 0	4,2	8,2	5,4	6,1	4,1	5,7	6,8	5,6	5,1	7,0	6,8	6,5	6,0± 1,2	10,8	14,8	12,5	11,7	12,0	11,0	13,2	10,5	9,2	12,8	10,2	11,7± 1,6
C 18 : 1	30,0	36,6	24,2	34,3	35,6	34,9	29,1	26,1	35,0	30,5	30,1	24,0	30,9± 4,5	26,9	23,8	22,5	23,0	26,0	26,8	29,5	25,0	26,2	27,5	23,7	25,5± 2,1
C 18 : 2	16,7	10,0	23,4	11,3	23,6	21,3	25,6	16,0	18,8	19,7	19,0	26,3	19,3± 5,2	13,0	10,3	11,1	7,5	6,5	5,3	5,0	7,5	8,1	4,9	10,4	8,1± 2,7
C 20 : 3				0,7	1,0	0,6			0,5	2,8		0,7			0,2			0,5	0,5		0,9	0,5		0,8	
C 20 : 4	2,6	0,3	3,0	1,0	3,2	1,8	2,9	2,0	3,1	4,0	2,0	4,7	2,5± 1,2	0,7	2,2	4,8	0,8	3,5	4,0	1,9	6,9	3,1	2,7	10,3	3,7± 2,8

TABLEAU XVII

ACIDES GRAS DES ESTERS DU CHOLESTEROL DU SANG
MATERNEL (M) ET DU SANG DE LA VEINE OMBILICALE (V.O)

	M													V. O											
Acides gras %	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	M ± σ	1	2	3	4	5	6	7	8	9	11	12	M ± σ
C12 : 0	0,1	0,7	0,3	1,0	0,2	0,3	0,2	0,3	0,1	0,4	0,4	0,2	0,3 ±0,2	0,2	0,3	0,2	0,3	0,2	0,3	0,2	0,6	0,2	0,4	0,3	0,3 ± 0,1
C14 : 0	1,3	2,4	1,3	4,7	2,0	1,2	2,3	1,8	2,3	3,0	1,6	1,5	2,1 ±0,9	1,6	1,8	0,4	6,0	2,7	0,8	2,4	1,6	5,3	1,9	2,1	2,4 ± 1,7
C15 : 0	0,2	0,8	0,2	0,4	0,2	0,2	0,3	0,3	0,2	0,9	0,3	0,3	0,3 ±0,2	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,4	0,2	0,6	0,2 ± 0,1
C16 : 0	19,6	21,9	14,0	19,2	14,0	18,2	15,4	18,4	15,2	14,3	17,5	13,8	16,8 ±2,7	18,8	26,4	18,5	28,0	19,6	22,3	19,9	21,2	24,5	27,1	20,0	22,4 ± 3,5
C16 : 1	6,5	11,8	9,3	9,8	3,0	3,5	2,3	8,0	6,7	5,0	11,6	6,2	6,9 ±3,1	12,1	10,1	8,6	14,6	14,0	10,5	10,0	10,2	11,4	10,1	8,5	10,9 ± 1,9
C17 : 0	1,2	0,6	0,5	3,8	0,2	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,2	0,2	0,6 ±0,6	1,0	0,5	2,6	0,2	0,3	0,1	0,1	0,1	0,5	0,4	0,9	0,6 ± 0,6
C18 : 0	1,5	3,5	0,2	2,2	2,0	0,6	2,4	1,0	0,6	1,2	0,2	0,2	1,3 ±1,0	3,1	3,7	1,8	5,0	1,9	1,3	4,7	3,9	3,9	1,9	3,0	3,1 ± 1,2
C18 : 1	27,7	37,5	25,0	37,8	28,0	28,5	27,8	27,0	28,7	29,6	23,8	21,9	28,6 ±4,7	39,3	30,4	30,6	27,0	42,5	31,6	43,6	33,6	33,8	29,0	34,4	34,1 ± 5,4
C18 : 2	36,0	20,6	46,3	20,0	46,4	44,5	45,0	38,1	41,2	42,0	39,9	48,4	39,0 ±9,5	18,0	20,5	26,2	15,8	15,0	16,9	14,2	15,0	15,5	18,8	17,2	17,5 ± 3,4
C18 : 3				0,6			0,2		0,5	0,1															
C20 : 3	0,6										0,4	0,3		1,5		2,4							0,6	0,8	
C20 : 4	5,3	0,6	2,9	0,5	4,0	2,9	4,0	5,0	4,3	3,4	4,1	7,0	3,7 ±1,8	4,3	6,0	8,6	3,0	3,7	16,1	4,8	13,7	4,5	9,6	12,2	7,8 ± 4,5

TABLEAU XVIII

ACIDES GRAS DES PHOSPHOLIPIDES DU SERUM MATERNEL (M)
ET DU SERUM DE LA VEINE OMBILICALE (V.O.)

	M													V. O											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	M ± σ	1	2	3	4	5	6	7	8	9	11	12	M ± σ
Acides gras%																									
C 12 : 0	0,3	0,3	0,4	0,2	0,2	0,2	0,4	0,2	0,2	0,2	2,0	0,1	0,4 ± 0,4	0,1	0,3	0,6	0,2	0,2	0,1	0,5	0,2	0,9	0,3	0,1	0,3± 0,2
C 14 : 0	1,0	0,7	0,8	0,8	0,7	0,5	1,8	1,3	1,5	1,9	3,0	1,2	1,3± 0,7	1,5	1,3	0,7	2,0	1,3	0,3	2,8	0,7	4,4	1,1	1,8	1,6± 1,1
C 15 : 0	0,9	0,6	0,5	0,8	0,1	0,4	0,2	0,4	0,3	0,6	0,4	0,4	0,5± 0,2	0,1	0,5	0,1	1,2	0,7	0,4	0,1	0,4	0,7	0,2	0,9	0,5± 0,3
C 16 : 0	51,5	59,4	41,0	47,9	34,0	52,1	39,5	43,3	34,8	33,7	32,4	38,3	42,3± 8,6	47,5	41,7	38,6	54,8	36,3	44,0	53,9	35,7	43,2	43,2	37,5	43,3± 6,5
C 16 : 1	6,6	1,5	2,4	2,4	3,7	2,4	1,1	4,2	1,3	2,4	2,5	2,8	2,8± 1,5	5,2	1,9	1,4	2,8	4,8	2,9	2,7	2,6	3,7	1,7	2,6	2,9± 1,2
C 17 : 0	1,7	0,9	0,4	0,5	0,2	0,2	0,4	0,5	0,3	0,2	0,2	0,9	0,5± 0,4	0,2	0,6	0,6	0,5	0,4	0,1	0,1	0,2	0,7	0,5	0,3	0,4± 0,2
C 18 : 0	13,2	18,0	11,0	9,9	9,3	16,1	17,8	12,2	11,0	14,3	9,2	12,0	12,8± 3,1	21,0	26,1	20,3	21,0	13,4	18,9	17,3	17,9	15,2	21,9	18,0	19,1± 3,4
C 18 : 1	17,8	14,6	15,9	14,7	21,5	18,6	13,7	19,1	18,5	19,2	26,0	14,5	17,8± 3,5	18,2	15,7	11,5	12,0	22,1	12,0	14,7	14,3	15,7	16,1	12,5	15,0± 3,1
C 18 : 2	3,3	3,9	19,3	16,2	23,0	9,0	19,6	13,6	18,1	17,8	18,6	18,9	15,1± 6,3	5,2	6,9	7,8	4,5	6,1	5,9	4,9	5,3	6,8	6,0	7,0	6,0± 1,0
C 20 : 3			1,8	2,6	2,0		1,0	2,1	6,8	1,4	1,3	2,1	2,3		1,6	4,1		5,1	4,6		4,1	2,5	2,6	3,6	3,5
C 20 : 4	3,7	0,1	6,5	4,0	5,3	0,5	4,5	3,1	7,2	8,3	4,4	8,8	4,7± 2,7	1,0	3,4	14,3	1,0	9,6	10,8	3,0	18,6	6,2	6,4	15,7	8,1± 6,0

d - Triglycérides (Tableau XIX)

Dans cette fraction, tous les acides gras saturés du sang de la veine ombilicale (laurique, myristique, palmitique et stéarique) participent à la saturation relative de celui-ci par rapport au sang maternel.

Le pourcentage de l'acide oléique du sang maternel (42,9% est assez nettement supérieur à celui du sang ombilical (34,8%).

Par contre, il y a peu de différence de pourcentage entre l'aicde linoléique maternel et celui de la veine ombilicale.

e - Acides gras non estérifiés (Tableau XX)

On remarque, comme chez les témoins, l'importance, dans cette fraction, des acides gras à chaîne courte en C_{12}, C_{14}. Le pourcentage des acides gras des sérums maternels est voisin de celui des témoins sauf en ce qui concerne l'acide stéarique qui est diminué d'environ 40% chez les mères.

Dans le sérum de la veine ombilicale on note, par rapport au sérum maternel l'importance des acides gras saturés qui représentent 62,6% des acides gras totaux et la diminution des acides monoinsaturés.

Il y a, par ailleurs, un pourcentage plus faible en acide linoléique.

Enfin, nous avons groupé ces acides gras en fonction de leurs doubles liaisons et étudié les sens et amplitudes de leurs variations par rapport aux témoins (Figure 16).

Il ressort que les acides gras polyinsaturés sont diminués au profit des acides gras saturés et monoinsaturés. Le même profil se retrouve chez la mère et chez l'enfant, mais il est particulièrement accusé chez l'enfant où le séséquilibre créé par l'effondrement de l'acide linoléique est très important. Chez la mère, ce sont les acides gras saturés et monoinsaturés qui font la balance avec la diminution des polyinsaturés.

Chez l'enfant, les acides saturés compensent de préférence aux acides monoinsaturés le déficit des acides polyinsaturés.

Enfin, et cela parait important à signaler on peut remarquer les faibles variations d'amplitudes des acides gras des fractions "

TABLEAU XIX

ACIDES GRAS DES TRIGLYCERIDES DU SERUM MATERNEL (M)
ET DU SERUM DE LA VEINE OMBILICALE (V.O.)

	M.													V.O.										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	M ± σ	1	3	4	6	7	8	9	10	11	12	M ± σ
Acides gras %																								
C12 : 0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,5	0,2	0,4	0,9	0,4	0,3	1,8	0,5	0,4 ± 0,4	0,2	0,2	0,2	0,9	0,7	0,7	1,1	2,0	1,9	0,3	0,8 ± 0,6
C14 : 0	2,1	1,5	2,6	1,9	1,8	2,3	2,1	4,4	2,5	3,1	4,5	3,1	2,6 ± 0,9	2,3	2,1	2,0	2,4	2,0	3,4	3,9	7,1	5,5	3,0	3,4 ± 1,7
C15 : 0	0,5	0,3	0,3	0,4	0,4	0,2	0,2	0,8	0,5	0,7	0,4	0,5	0,4 ± 0,2	0,1	0,8	1,1	0,7	0,1	0,5	1,6	1,0	0,4	0,6	0,7 ± 0,5
C16 : 0	31,5	37,4	33,2	32,3	32,9	35,5	33,4	38,2	33,8	31,7	31,4	34,6	33,8 ± 2,2	37,8	37,8	40,6	38,4	35,9	36,4	39,3	35,1	35,4	33,2	37,0 ± 2,2
C16 : 1	7,5	7,8	9,5	6,2	3,9	2,0	2,0	7,2	5,1	5,1	6,2	7,5	5,6 ± 2,3	10,4	10,9	5,9	8,7	6,5	8,0	5,1	3,5	6,5	7,1	7,3 ± 2,3
C17 : 0	1,3	1,1	1,0	0,4	0,1	0,2	0,1	0,1	0,4	0,5	0,1	0,5	0,5 ± 0,4	1,7	2,2	0,7	0,3	0,1	0,1	1,0	0,6	0,1	0,5	0,7 ± 0,7
C18 : 0	3,9	4,9	3,8	3,3	2,9	2,7	3,5	3,6	3,8	5,7	5,7	5,3	4,1 ± 1,0	4,6	6,1	8,2	4,0	6,3	9,5	8,8	11,7	8,4	7,0	7,5 ± 2,3
C18 : 1	41,1	42,1	38,8	46,6	48,5	46,2	47,5	35,8	44,3	43,8	41,1	38,7	42,9 ± 3,9	33,2	32,8	34,0	36,8	41,3	33,0	33,7	28,3	37,5	37,4	34,8 ± 3,5
C18 : 2	11,0	4,8	10,7	8,6	9,0	10,7	10,8	8,4	8,5	8,7	7,9	12,3	9,3 ± 2,0	9,7	7,1	7,3	7,8	7,1	8,4	5,5	10,7	4,3	10,9	7,9 ± 2,1
C18 : 3	1,0			0,2				0,6	0,7	0,4	0,9													

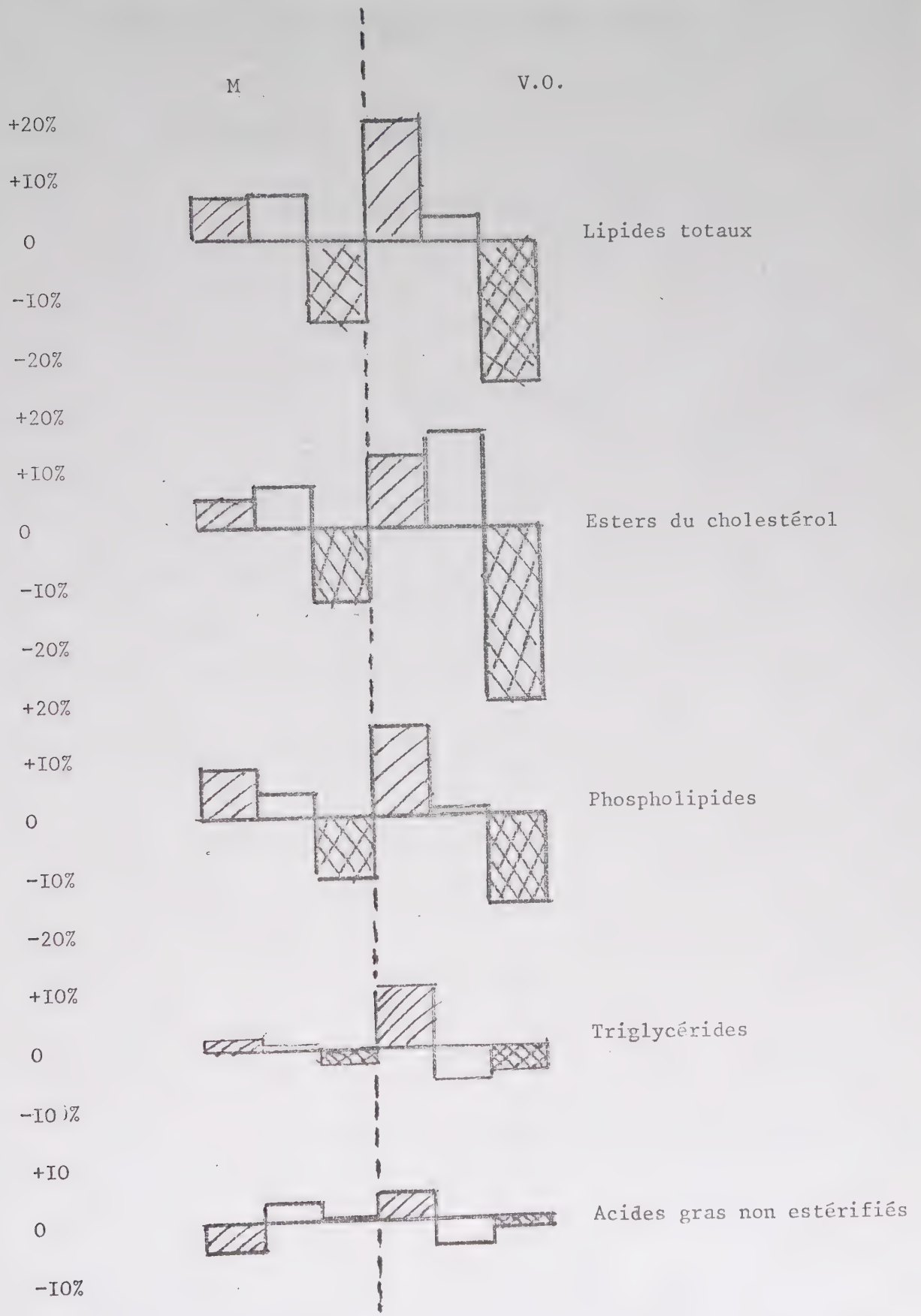
TABLEAU XX

ACIDES GRAS LIBRES DU SERUM MATERNEL (M) ET
DU SERUM DE LA VEINE OMBILICALE (V.O)

	M								V.O							
%	6	7	8	9	10	11	12	M ± σ	6	7	8	9	10	11	12	M ± σ
C12 : 0	1,7	1,0	1,0	0,8	2,0	1,9	3,0	1,6 ± 0,8	1,2	3,1	3,3	2,9	2,0	1,9	2,5	2,4 ± 0,7
C14 : 0	4,5	5,0	2,7	4,1	5,5	6,5	17,9	6,6 ± 5,1	4,4	6,1	11,5	3,2	8,4	6,0	8,2	6,8 ± 2,8
C14 : 1			1,0	3,1	8,4							4,7				
C15 : 0	0,8	1,6	0,7	0,7	1,2	0,3	4,3	1,4 ± 1,3	2,2	2,1	2,7	0,8	1,3	0,6	3,1	1,8 ± 0,9
C16 : 0	32,0	28,3	43,2	34,9	34,0	31,0	28,7	33,1 ± 5,0	39,1	34,0	42,3	41,9	43,0	39,3	31,5	38,7 ± 4,4
C16 : 1	3,9	3,6	7,6	7,8	3,8	4,3	4,6	5,1 ± 1,8	2,0	6,3	4,4	9,1	5,8	8,0	7,4	6,1 ± 2,3
C17 : 0	0,7	1,3	0,5		2,6	1,0	2,4	1,4 ± 0,9	2,5	3,7	3,1	1,2	4,8	1,4	4,6	3,0 ± 1,4
C18 : 0	7,4	10,6	6,3	4,9	16,4	8,0	6,8	8,6 ± 3,8	15,1	12,9	2,5	6,7	11,8	7,3	13,0	9,9 ± 4,5
C18 : 1	36,3	35,0	30,1	37,0	22,6	36,7	24,1	31,7 ± 6,1	25,5	27,9	23,9	26,2	21,0	28,0	11,3	23,4 ± 5,8
C18 : 2	12,7	13,6	6,9	6,7	3,5	10,3	8,2	8,8 ± 3,6	8,0	3,9	6,3	3,3	1,9	7,5	18,4	7,0 ± 5,5

Figure I6

SENS ET AMPLITUDE DES VARIATIONS DES ACIDES GRAS SATURES, MONO ET POLYINSATURES DU SERUM DE LA MERE (M), ET DE LA VEINE OMBILICALE (V.O.) PAR RAPPORT AU SERUM DES TEMOINS.



(Pour chacune des fractions, la ligne de base correspond au pourcentage des acides gras témoins)

A.G. monoinsaturés Famille linoléique

Triglycérides et acides gras libres " par rapport aux autres. Ces deux fractions ont en effet des vitesses de renouvellement beaucoup plus rapides que celles des esters du cholestérol et les phospholipides qui représentent les formes stables des lipoprotéines.

B - ENFANTS HYPOTROPHIQUES

1 - Composition lipidique du sérum maternel (M) et du sérum de la veine ombilicale (V.O) - (Tableau XXI)

	Cas D... Hypotrophie foetale idiopathique		Cas N'.. Hypotrophie foetale d'origine toxémique	
	M	V.O	M	V.O
Lipides totaux g/l	8,18	3,27	18,26	1,69
Cholestérol total g/l	2,15	1,00	7,10	0,48
Cholestérol estérifié g/l	1,75	0,80	6,15	0,38
Cholestérol libre g/l	0,40	0,20	0,95	0,10
Rapport E/T	0,81	0,80	0,86	0,79
Triglycérides g/l	2,00	0,40	3,50	0,40
Phospholipides g/l	2,60	1,10	3,00	0,50
A G N E mEq/l = g/l	0,60 = 0,15	0,75 = 0,19	0,84 = 0,21	0,11 = 0,03
β/α Lipoprotéines	1,7	1,1	8,1	4,5

TABLEAU XXI

a - Sérum maternel

La composition lipidique du sérum de Madame D... (hypotrophie foetale idiopathique) est relativement normale. Par contre, Madame N'... (syndrome toxémique) présente une hyperlipémie très importante dûe essentiellement à une hypercholestérolémie atteignant 7,10 g/l. et à un degré moindre, à une hypertriglycéridémie.

b - Sérum de la veine ombilicale

Le taux des lipides totaux du sang parvenant aux enfants hypotrophiques n'est pas inclus dans les valeurs de l'écart type des lipides totaux du sang de la veine ombilicale des enfants témoins (2,58±0,37 g/l). Assez curieusement, un enfant est hypolipémique et l'autre hyperlipémique par rapport aux valeurs témoins.

Cependant, le pourcentage des phospholipides (Figure 17) du sang de la veine ombilicale de ces deux enfants est diminué d'une façon significative par rapport à celui des enfants témoins (29,5 et 33,5% pour 41,5%).

On note chez l'un de ces enfants un pourcentage relativement important d'acides gras non estérifiés. D'autre part, on remarque un pourcentage inhabituel des triglycérides (23,5%) dans le sang de la veine ombilicale de l'enfant N'... né au terme d'une grossesse toxémique.

On note également, une légère augmentation du rapport d'estérification du cholestérol.

2 - Composition centésimale des différentes fractions lipidiques (Tableau XXII).

a - Cas D... (hypotrophie foetale idiopathique) - (Tableau XXII).

La répartition des acides gras de Madame D... est sensiblement comparable à celle des femmes enceintes témoins. (On note cependant un pourcentage d'acide linoléique relativement important dans les triglycérides).

T A B L E A U XXII

	Cas D... Hypotrophie foetale idiopathique										Cas N'... hypotrophie foetale d'origine toxémique									
	M					V.O					M					V.O				
	LT	EC	TG	AGNE	PL	LT	EC	TG	AGNE	PL	LT	EC	TG	AGNE	PL	LT	EC	TG	AGNE	PL
C12:0	0,2	0,2	0,3	0,9	0,3	0,5	0,7	1,8	0,9	0,5	0,2	0,5	0,3	1,5	0,8	0,8	1,1	0,5	0,4	0,9
C14:0	1,8	1,6	2,9	8,3	1,2	2,7	3,2	5,9	5,7	2,4	1,6	3,1	2,1	5,2	3,3	2,5	5,9	3,0	2,0	2,4
C14:1														8,0					3,0	
C15:0	0,2	0,2	0,7	0,5	0,2	0,6	0,7	1,5	1,0	0,5	0,5	0,6	0,3	1,1	0,6	0,6	0,8	0,6	0,4	0,6
C16:0	24,5	14,9	28,2	26,5	35,1	37,8	37,2	40,6	43,0	43,5	32,6	26,6	29,4	30,7	46,5	41,5	31,8	33,4	41,7	55,1
C16:1	8,0	6,7	7,5	9,7	3,7	7,4	10,9	10,1	9,8	6,9	5,7	8,3	7,2	9,0	3,7	8,3	12,0	10,1	9,8	5,6
C17:0	0,1	0,7		0,1	0,3	0,1			1,1	0,2	0,4	0,1	0,3	2,3	0,1	0,5	0,1	0,4	1,7	1,3
C18:0	4,1	0,7	2,4	3,0	9,7	9,7	5,2	6,0	10,4	18,9	5,3	0,9	3,2	6,2	9,2	8,5	1,2	4,0	4,7	12,0
C18:1	32,6	27,6	43,0	39,0	22,4	32,5	32,8	30,1	24,5	22,3	41,8	35,4	49,0	29,1	17,2	31,0	33,5	39,3	29,7	16,2
C18:2	22,0	44,0	15,0	12,0	17,5	8,7	9,3	4,0	3,6	4,8	11,7	24,5	7,4	6,9	15,6	6,3	13,6	8,7	6,6	5,9
C18:3	0,6												0,8							
C20:3	0,5				1,5															
C20:4	5,4	3,4			7,6						0,2			3,0						

Fig. 17

Pourcentage des différentes classes de lipides de la veine ombilicale des enfants témoins (A) et de deux enfants hypotrophiques :- (B) grossesse toxémi- -que - (C) hypotrophie fœtale idiopathique.

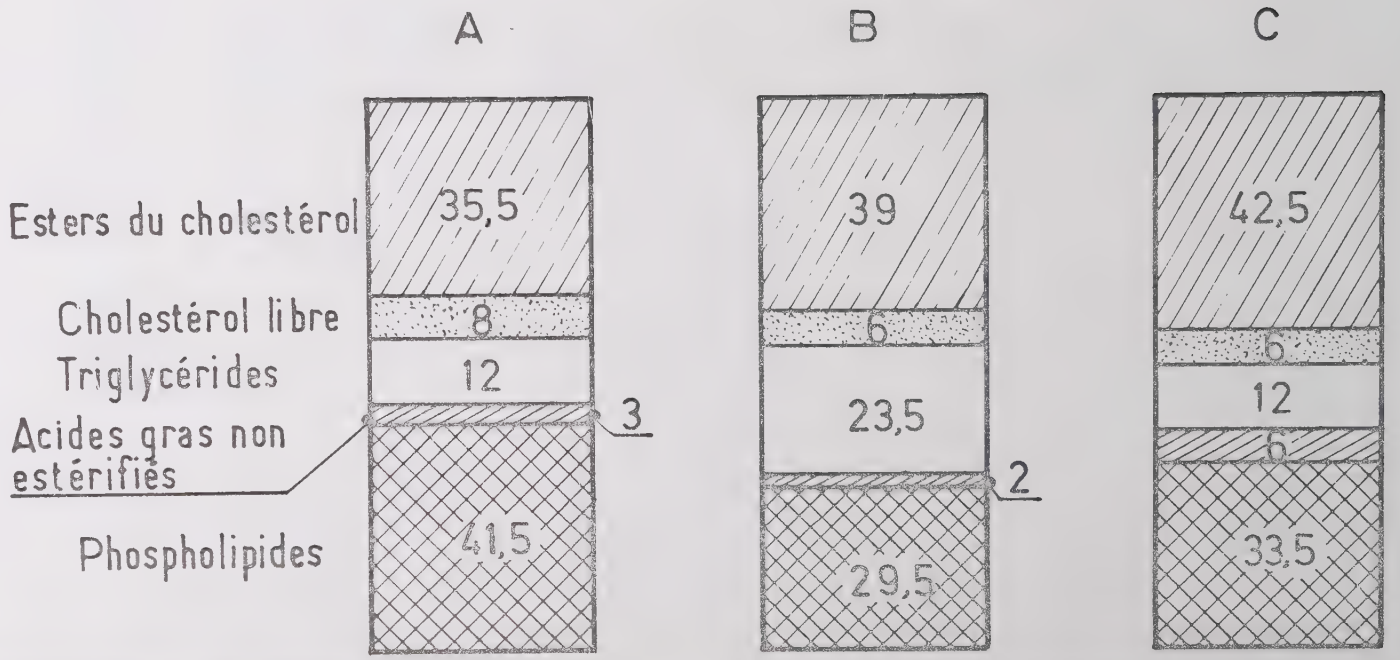
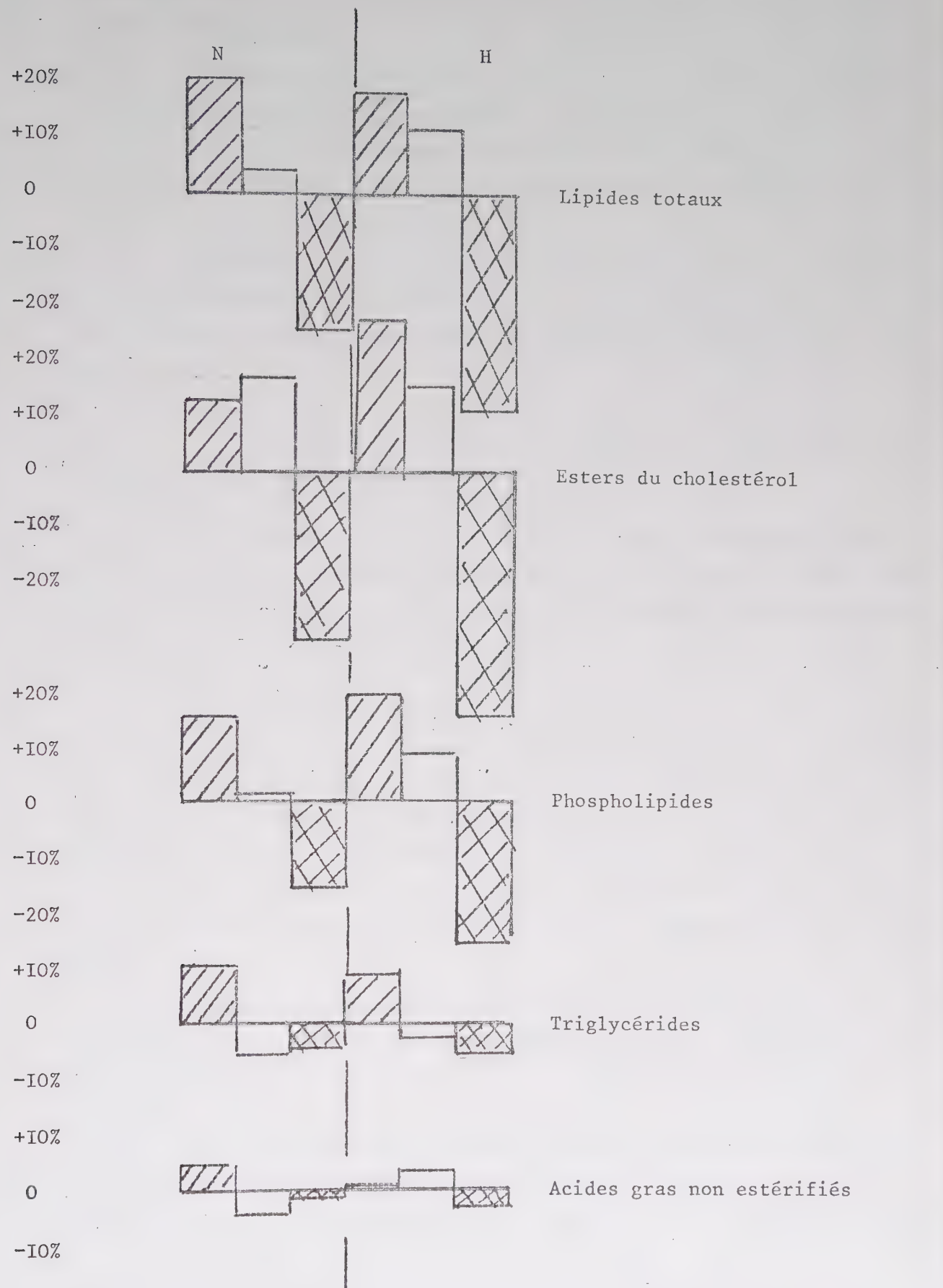


Figure I8

SENS ET AMPLITUDE DES VARIATIONS DES ACIDES GRAS SATURES, MONOINSATURES ET POLYINSATURES DU SERUM DE LA VEINE OMBILICALE DES ENFANTS TEMOINS (N) ET DES HYPOTROPHIQUES (H).



(Pour chacune des fractions, la ligne de base correspond au pourcentage des acides gras témoins adultes)

A.G. saturés — A.G. monoinsaturés — Famille linoléique

Les principales modifications du profil des acides de la veine ombilicale de son enfant se situent au niveau des esters du cholestérol et des phospholipides.

Le pourcentage de l'acide linoléique est remarquablement abaissé au niveau des esters du cholestérol (9,8% contre 17,4% pour les enfants témoins). L'augmentation relative des acides saturés fait la balance avec cette diminution; ils représentent 48,2% des acides gras totaux contre 29% chez les témoins.

Par contre, on note une augmentation des acides gras monoinsaturés des phospholipides. On est étonné de ne pas trouver, si ce n'est qu'à l'état de traces, d'homologues supérieurs de l'acide linoléique chez cet enfant.

b - Cas N'... (Grossesse toxémique au terme de laquelle est né un enfant hypotrophique).

On remarque qu'il y a peu d'acides gras de la famille linoléique estérifiant le cholestérol de Madame N'... Par contre, la répartition des acides gras des triglycérides et des phospholipides est sensiblement égale à celle des femmes enceintes témoins.

Les principales modifications de la répartition des acides gras du sang de la veine ombilicale de son enfant se situe, comme pour l'enfant D..., au niveau des esters du cholestérol et des phospholipides. Dans les esters du cholestérol, le pourcentage de l'acide linoléique est particulièrement abaissé (9,3%). Dans les phospholipides, il est curieux de constater une diminution du pourcentage de l'acide stéarique; celui de l'acide palmitique, par contre, est très nettement augmenté puisqu'il atteint 55,1%.

Enfin, de même que chez l'enfant D..., l'acide arachidonique n'a pu être décelé qu'à l'état de traces dans le sang de la veine ombilicale de cet enfant.

En résumé, il semble qu'il y ait dans le sérum de la veine ombilicale de ces enfants hypotrophiques davantage d'acides gras saturés et moins d'acides gras de la famille linoléique que chez les enfants témoins.

Cette constation est exprimée d'une façon claire par la figure 18 qui expose les sens et amplitudes des variations des acides gras saturés, mono et polyinsaturés des enfants hypotrophiques et des enfants témoins par rapport à la normalité.

D'autre part, il nous semble particulièrement significatif et important de ne pas trouver d'homologues supérieurs de l'acide linoléique dans le sérum de la veine ombilicale de ces deux enfants hypotrophiques.

C - ENFANTS HYPERTROPHIQUES

1 - Composition du sérum maternel (M) et du sérum de la veine ombilicale (V.O) - (Tableau XXIII)

L'étude des pourcentages des différentes fractions lipidiques de la mère, diabétique césarisée au 8e mois, indique une hypertriglycéridémie (25,5%) par rapport au pourcentage moyen des femmes enceintes témoins (17%). Cette hypertriglycéridémie est de règle chez les diabétiques. Cependant, en fonction de la grossesse d'une part, et du diabète de Madame P... d'autre part, cette hypertriglycéridémie n'est pas très marquée et témoigne d'une insulinothérapie bien équilibrée.

L'enfant,à 8 mois de gestation, présentait une hypertrophie nette (3,450 kg., 54 cm). On remarque cependant que le sérum de la veine ombilicale de cet enfant est hypolipémique par rapport à celui des enfants témoins. D'autre part, on note une augmentation du pourcentage des phospholipides (50%) par rapport à la moyenne des pourcentages des enfants témoins.

TABLEAU XXIII

		M	V.O
Lipides totaux	g/l	8,30	1,45
Cholestérol total	g/l	2,20	0,35
Cholestérol estérifié	g/l	1,60	0,27
Cholestérol libre	g/l	0,60	0,08
Rapport E/T		0,72	0,77
Triglycérides	g/l	2,12	0,12
Phospholipides	g/l	2,50	0,73
Acides gras libres mEq/l=	g/l	0,74 = 0,19	0,26 = 0,05
β/αLipoprotéines		2,10	1,50
Esters du cholestérol	%	34,5	32,5
Cholestérol libre		7,5	5,5
Triglycérides		25,5	8,5
Acides gras libres		2,5	3,5
Phospholipides		30,0	50,0

2 - Composition centésimale des différentes fractions lipidiques (Tableau XXIV)

La répartition des acides gras du sérum maternel est sensiblement équivalente à celle des femmes enceintes témoins. On remarque cependant un pourcentage plus élevé et ceci pour toutes les fractions lipidiques des homologues supérieurs de l'acide linoléique.

Le diabète selon BIZERTE et coll. (6) entraîne certaines modifications sur la répartition des acides gras sériques. Ces auteurs montrent une augmentation du pourcentage moyen des acides monoinsaturés dans chacune des fractions lipidiques et principalement dans les stérides et les phospholipides.

Par contre, le pourcentage des acides polyinsaturés et surtout de l'acide linoléique subit, au cours du diabète, une diminution franche dans les esters du cholestérol, les phospholipides et les acides gras libres.

Il est intéressant de constater que ces modifications corroborent celles que l'on observe chez les femmes enceintes à terme.

On ne remarque pas, pour autant, dans le sérum de Madame P..., diabétique et enceinte, une variation excessive de ses acides gras dans ce sens.

Le profil des acides gras du sérum de la veine ombilicale de son enfant est sensiblement normal.

TABLEAU XXIV

	M					V.O				
%	LT	EC	TG	AGNE	PL	LT	EC	TG	AGNE	PL
C12 : 0	0,6	0,3	0,5	4,1	0,8	2,1	0,3	2,0	1,0	1,1
C14 : 0	1,8	2,3	1,9	7,6	1,9	3,2	4,0	3,5	3,0	1,9
C15 : 0	0,4	0,3	0,5	1,4	0,5	0,7	0,8	1,1	1,2	0,6
C16 : 0	28,6	15,1	29,6	31,9	38,0	39,6	27,5	38,7	43,5	42,5
C16 : 1	5,2	7,1	6,9	4,0	2,4	7,4	13,2	7,4	7,7	3,3
C17 : 0	0,3	0,1	0,3	1,5	0,4	0,6	0,7	1,1	1,2	0,3
C18 : 0	4,4	0,8	3,3	9,3	10,6	12,7	5,2	11,6	15,8	21,4
C18 : 1	35,3	25,7	47,5	32,7	15,6	23,5	33,0	29,3	22,8	17,6
C18 : 2	18,4	39,8	9,1	7,5	14,8	5,7	12,0	5,3	3,9	5,1
C18 : 3	0,2	0,5	0,4		0,2	0,9	1,0			
C20 : 3	0,7	0,3			3,6	0,9				1,9
C20 : 4	4,1	7,7			11,2	2,7	2,3			4,1

Composition centésimale en acides gras du sérum d'une femme diabétique à terme (Madame P...) (M) et du sérum de la veine ombilicale de son enfant (V.O).

IV - D I S C U S S I O N

L'interprétation de nos résultats doit s'intégrer dans l'ensemble des travaux effectués par ailleurs sur le problème de la nutrition du foetus à partir d'éléments maternels. Les modalités d'étude du passage transplacentaire des molécules lipidiques doivent être abordées sous l'angle d'une analyse compartimentale que nous schématisons dans la figure 19. Ce schéma fait apparaître trois compartiments principaux (maternel, placentaire et foetal) qui ne peuvent être alimentés que par un apport lipidique exogène (apport nutritionnel) ou métabolique (néosynthèse d'acides gras à partir d'éléments non lipidiques). Par ailleurs, il existe entre ces trois compartiments des échanges qui conditionnent en particulier l'apport au foetus d'éléments non synthétisables et nécessaires à sa croissance (acides gras indispensables). Nos travaux ont montré qu'il existait une différence notable de composition des lipides circulants dans les deux compartiments foetal et maternel. Nous rapportons ci-dessous des expériences d'autres chercheurs susceptibles d'apporter à nos résultats une interprétation cohérente.

A - TRAVAUX ANTERIEURS

1 - Preuves d'un passage placentaire

a - Passage placentaire chez l'animal

La réalité du passage transplacentaire des lipides est restée longtemps dans le doute et sa connaissance n'a progressé que ces dernières années grâce à l'utilisation de traceurs isotopiques.

Après injection de molécules lipidiques marquées à des femelles gravides, différents auteurs ont recherché dans les tissus foetaux la

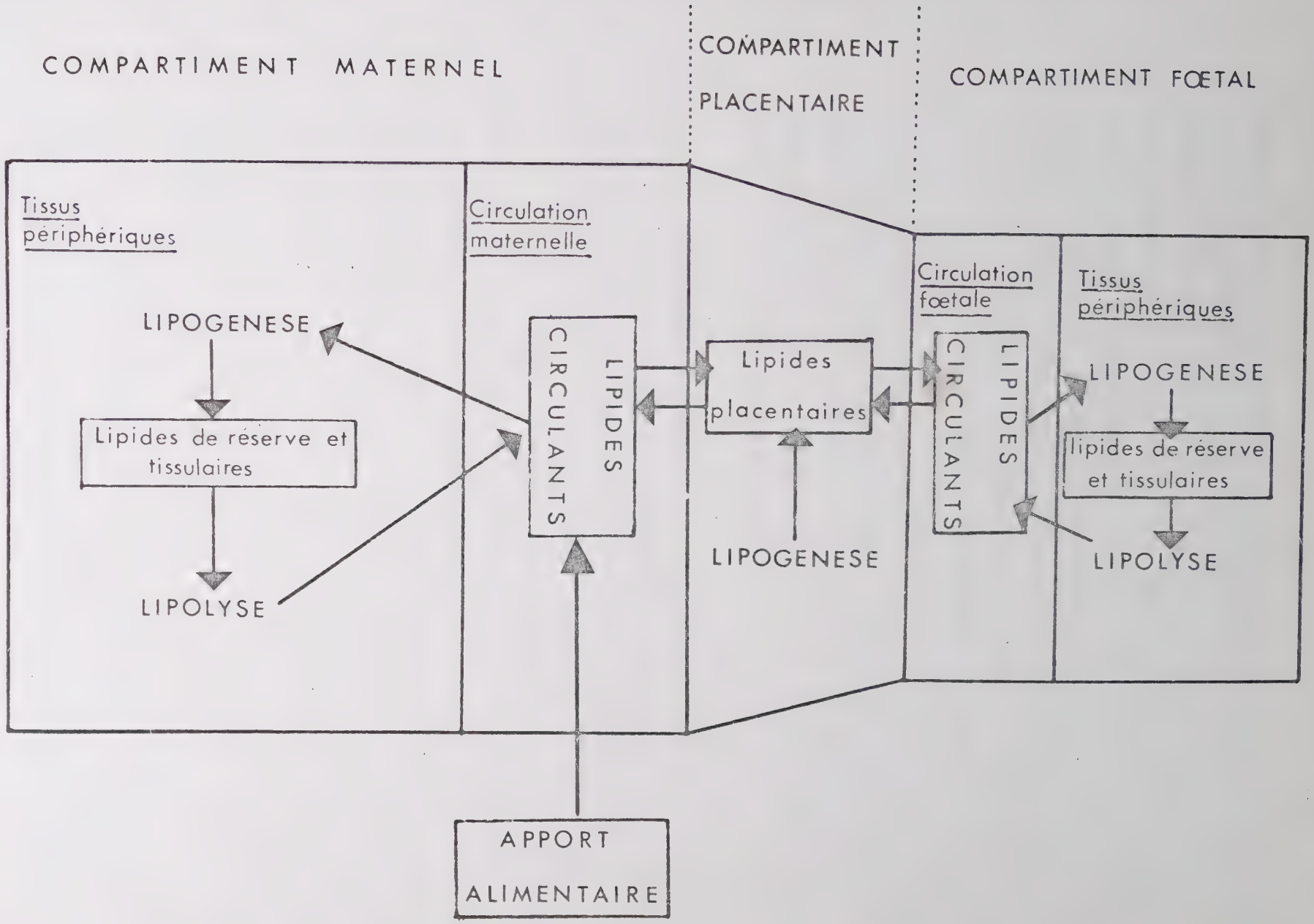

COMPARTIMENT MATERNEL
COMPARTIMENT PLACENTAIRE
COMPARTIMENT FŒTAL
Tissus périphériques
Circulation maternelle
Circulation fœtale
Tissus périphériques
LIPOGENESE
Lipides de réserve et tissulaires
LIPOLYSE
CIRCULANTS LIPIDES
Lipides placentaires
LIPOGENESE
CIRCULANTS LIPIDES
LIPOGENESE
lipides de réserve et tissulaires
LIPOLYSE
APPORT ALIMENTAIRE

FIGURE I9

présence des isotopes injectés. NIELSON (85), GOLDWATER (39) et POPJAK (92, 93) ont réalisé les premiers ce type d'expérience, en utilisant le deutéro-cholestérol et des (^{32}P) phospholipides chez la Ratte et la Lapine gravides. Ils ont montré que le cholestérol marqué se retrouvait dans les tissus foetaux en petites quantités, alors que les phospholipides ne franchissaient pas la barrière placentaire. L'origine maternelle du cholestérol étant insuffisante pour assurer le pool foetal, les auteurs en déduisent l'existence de la synthèse par les tissus embryonnaires. POPJAK a montré que les phospholipides étaient totalement hydrolysés par des enzymes placentaires : ces lipides complexes ne traversent donc pas intacts le placenta, mais sous forme de leurs constituants (acides gras, glycérophosphate et phosphate minéral). L'unité foeto-placentaire est capable, à partir de ces éléments, de refaire la synthèse de glycéro-phospho-lipides comme l'a montré POPJAK (94) en injectant du phosphate minéral (^{32}P) à des femelles gravides.

La première preuve du passage des acides gras sous forme libre fut apportée en 1960 par VAN DUYNE et coll. (127). Ces auteurs ont étudié in vivo la perméabilité du placenta de mouton, type syndesmochorial à l'acide palmitique (^{14}C) lié à la sérum-albumine.

Après anesthésie d'une femelle à terme, les auteurs isolent un foetus par césarienne sans interrompre la circulation ombilicale en respectant les conditions physiologiques (réchauchement du foetus, etc...) L'acide palmitique (^{14}C) est injecté par voie intra-veineuse à la mère et des échantillons de sang sont recueillis chez la mère à la carotide et chez le foetus à la jugulaire à des intervalles de temps réguliers. Ils constatent en deux minutes un passage rapide de l'acide palmitique (^{14}C) dans les deux sens, mais principalement de la mère au foetus. Ils notent que la demi-vie de l'acide palmitique est de deux minutes, aussi bien chez la mère que chez le foetus.

La même expérience est réalisée chez le Lapin dont le placenta est de type hémochorial (126 ,128). Elle montre que le passage de l'acide palmitique (^{14}C) est plus important que chez le Mouton. Les auteurs concluent alors à une différence quantitative du passage en fonction du type placentaire.

Reprenant le même protocole expérimental HERSHFIELD et NEMETH

étudient en 1964 le passage transplacentaire de l'acide linoléique (^{14}C) chez le Cobaye (48). Les auteurs utilisent en réalité deux traceurs, l'acide palmitique et l'acide linoléique radioactifs, et remarquent une certaine sélectivité dans le passage de ces deux acides gras. Le compartiment foetal reçoit deux fois plus d'acide linoléique que d'acide palmitique et ce rapport reste constant quelque soient l'état nutritionnel de la mère et l'âge de la gestation. Les auteurs expliquent ce phénomène par la différence de concentration de deux acides gras libres dans le plasma maternel, et par leurs constantes de dissociation avec la sérum-albumine.

Cette différence a été réfutée d'ailleurs par KAYDEN et coll. (61) qui, en opérant sur la même espèce animale n'ont pas retrouvé de différence de passage des acides gras en fonction de leur structure chimique (longueur de la chaîne, saturation) ou du mode d'administration (injection d'un seul acide gras ou injection d'un mélange d'acides gras).

HERSHFIED et NEMETH en comparant les expériences réalisées sur différents animaux (39, 66, 77, 93, 127, 128) établissent une sorte de classification des espèces en fonction de l'importance du passage placentaire des acides gras.

Il y a peu de passage chez le Rat, le Mouton, les Ruminants. Le foetus synthétise la majorité de ses acides gras et l'on observe de ce fait peu d'acides polyinsaturés dans son sérum et ses tissus. Le comportement du placenta humain se rapprocherait de celui des animaux de ce groupe.

Il y a un passage relativement important chez le Cobaye et le Lapin et l'on note alors dans le sérum et les tissus des foetus une quantité élevée d'acides polyinsaturés. On peut déduire de ces résultats que ni le type placentaire ni les concentrations des lipides circulants n'influencent le passage des acides gras. Il y a peu de transfert chez le Mouton où l'on observe une hyperlipémie maternelle. Par contre chez la Lapine hypolipémique par rapport à son foetus le passage est plus important. Une diminution de la lipogénèse chez la Lapine serait à l'origine de l'hypolipémie.

b - Passage placentaire chez l'Homme

Les expériences effectuées chez l'animal ne peuvent qu'orienter

les recherchez dans l'espèce humaine, sans qu'il soit possible de transposer les résultats.

Par ailleurs, l'expérimentation sur l'unité foeto-placentaire humaine ne peut être abordée par les mêmes techniques. En effet, l'administration d'isotopes radioactifs à une femme gravide ne peut être envisagée pour des raisons de sécurité concernant le développement de l'enfant D'autre part, il n'est pas pensable, pour des raisons d'ordre légal et moral, d'expérimenter sur des unités foeto-placentaires isolées après avortement provoqué. Des chercheurs, appartenant à des pays où la législation et l'éthique différent totalement des nôtres, ont toutefois utilisé de semblables procédés.

L'acide linoléique, acide gras essentiel non synthétisable par les tissus animaux, peut être considéré comme un traceur naturel permettant une analyse compartimentale. Sa répartition dans les trois compartiments (maternel, placentaire et foetal) apporte un élément de discussion sur le passage des acides gras. En effet, l'intérêt de l'acide linoléique est double : il permet l'étude du passage transplacentaire en tant que traceur et l'étude de ses transformations en homologues supérieurs (acide homo-γ-linolénique et acide arachidonique).

Les premiers travaux sur le passage placentaire ont été réalisés par SODERHJELM (111). Ce travail, assez ancien, consistait à faire ingérer à des femmes, avant avortement thérapeutique, des huiles hautement désaturées et à noter le taux d'insaturation des acides gras des foetus. Les résultats n'étaient pas très probants.

VAN DUYNE (128) injecte à deux femmes, avant avortement thérapeutique, des traces d'acide palmitique (^{14}C). Le traceur fut retrouvé rapidement dans les tissus foetaux, mais il ne fut pas possible de déterminer la radioactivité dans les acides gras libres plasmatiques, la quantité de sang recueillie sur les foetus étant trop faible.

CHEN (13) note que le taux d'acide linoléique des acides gras libres plasmatiques du nouveau-né diminue dans les heures qui suivent la naissance. Ceci est une présomption d'un apport maternel.

L'expérience princeps prouvant l'existence du passage placentaire humain est la première perfusion in vitro réalisée par SZABO et coll. en 1969 (120). Les auteurs ont perfusé des placentas à terme en rétablissant les circulations maternelle et foetale. Ils utilisent une chambre utérine artificielle décrite par KRANTZ (67). Le passage unidirectionnel de l'acide palmitique (^{14}C) est étudié en établissant un assez large gradient de concentration (900 µEq/1) soit du côté maternel soit du côté foetal. Les auteurs notent un transport de l'ordre de 30 à 100 µEq/1 dans les deux sens (Figure 20).

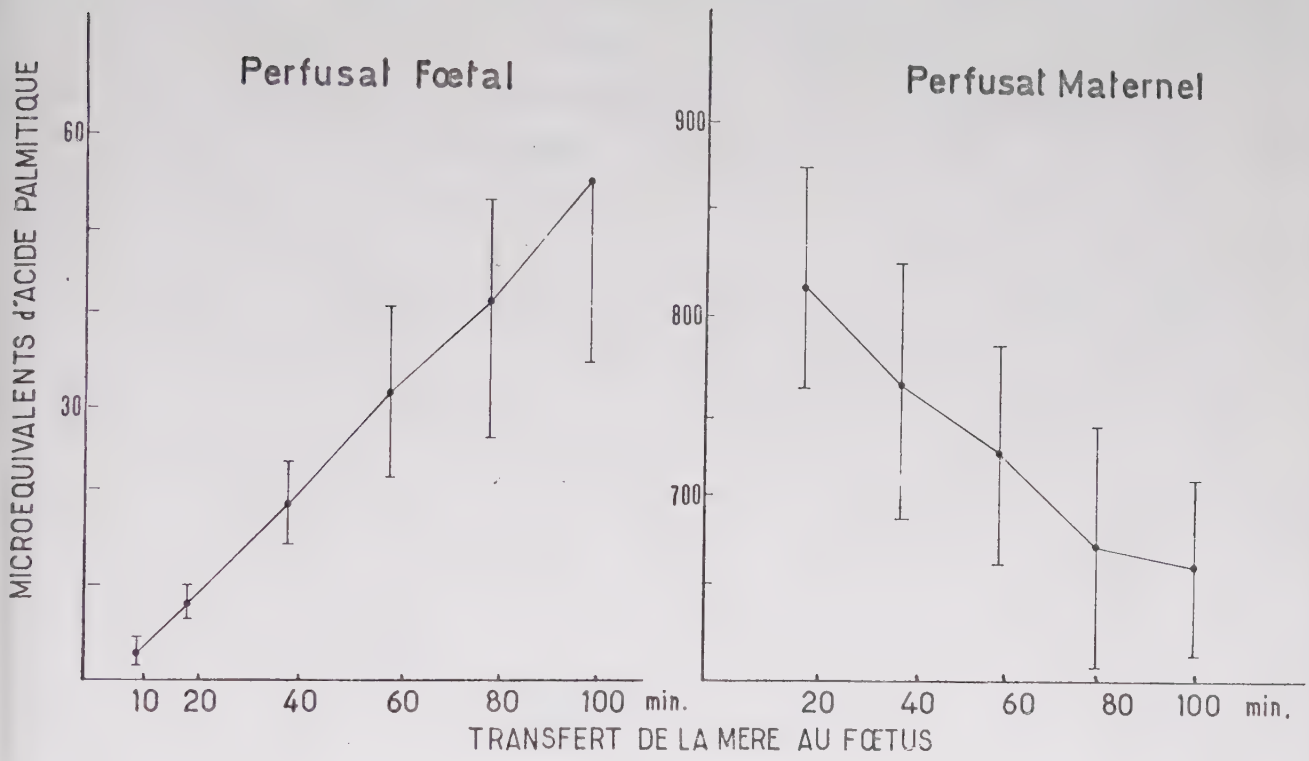


Figure 20 d'après SZABO et coll. (^{120})

Ils réalisent également une étude bidirectionnelle du passage en utilisant un double marquage sur l'acide palmitique (^{14}C) et (^{3}H). Ils prouvent que le transport se fait du compartiment maternel au compartiment foetal même lorsqu'il existe un gradient de concentration nul de part et d'autre du placenta ou un gradient de concentration légèrement supérieur du côté foetal. Ce léger excès expliquerait le rôle actif que jouerait le placenta dans le transfert.

2 - Facteurs influençant le passage des acides gras

a - Age de la gestation

La chronologie du passage des acides gras dans l'espèce humaine est mal connue. Cependant, il est probable que le transfert des acides gras de la famille linoléique est précoce. On connaît, en effet, leur rôle primordial dans l'élaboration des lipides de structure de tous les tissus et, en particulier, des cellules nerveuses de l'embryon (71, 72). Par ailleurs, nous avons nous-même pu mettre en évidence la présence d'acide linoléique dans la veine ombilicale d'un foetus au 4e mois de la grossesse. (Il est intéressant de remarquer que le rapport des concentrations des acide linoléique et arachidonique de part et d'autre du placenta est, dès cette époque, sensiblement égalà celui du terme) - (Tableau XXV).

Composition lipidique du sérum maternel (M) et de la veine ombilicale (V.O) d'un foetus de 4 mois.

	M	V.O
Lipides totaux g/1	6,35	3,00
Cholestérol total g/1	2,10	1,00
Triglycérides g/1	0,90	0,80
Phospholipides g/1	2,00	0,70
Acides gras non estérifiés mEq/1 = g/1	1,65 - 0,42	0,45 - 0,11
Acides gras totaux %		
C12 : 0	0,4	0,8
C14 : 0	2,0	2,2
C15 : 0	1,0	0,9
C16 : 0	25,1	27,6
C16 : 1	4,0	7,6
C17 : 0	0,4	0,4
C18 : 0	5,5	8,2
C18 : 1	25,6	38,2
C18 : 2	31,5	9,3
C20 : 4	4,5	4,8

TABLEAU XXV

Il semble que l'âge de la gestation joue un rôle sur l'importance du passage des acides gras. PORTMAN (95) signale une augmentation considérable du transfert de l'acide linoléique entre le 37e et le 150e jour de gestation chez les primates. On serait tenté de transposer ces conclusions à l'espèce humaine. On sait, en effet, que le foetus humain dépose ses graisses dans le tissu adipeux le dernier trimestre de la gestation et plus particulièrement le dernier mois où 360 g. de lipides sont mis en réserve (132, 134, 136). On note, en effet, chez le prématuré la réduction du dépôt adipeux sous-cutané.

En réalité, on ne sait pas faire la distinction entre la quantité d'acides gras d'origine maternelle et les possibilités propres de synthèse du foetus près du terme.

b - Etat nutritionnel de la mère

HERSHFIELD (48) a étudié chez la femelle gravide et son foetus l'influence du régime alimentaire sur le taux des acides gras non estérifiés plasmatiques. Le taux augmente parallèlement chez la mère et l'enfant au cours du jeûne : l'auteur en déduit une augmentation du transfert des acides gras de la mère au foetus, mais RANDLE (97) a bien montré qu'il fallait attribuer ce phénomène à une mobilisation accrue des acides gras en réponse à l'hypoglycémie ("cycle glucose - acides gras").

Par ailleurs, si la nature et la quantité des graisses alimentaires influencent la composition des lipides plasmatiques de la mère, elles ne modifient en rien les lipides plasmatiques du foetus (45). Un régime riche en cholestérol entraîne une hypercholestérolémie maternelle isolée (17, 35). MILLEN (81) rapporte le cas d'une femme enceinte très fortement hyperlipémique ayant donné naissance à un enfant normolipémique. Nous avons décrit un cas similaire à propos d'une grossesse toxémique (Madame N'...).

c - Connaissances actuelles du passage lipidique sur le plan ultrastructural du placenta (Figure 21)

L'ultrastructure de la barrière placentaire nous apporte des renseignements précieux sur le mécanisme des échanges foeto-maternels et

LEGENDES DES FIGURES 21 et 22

Ce	:	centriole
Co	:	collagène
ER	:	ergastoplasme
Ev	:	évaginations de l'endothélium
Go	:	dictyosomes golgiens
g	:	gouttelettes lipidiques
Hf	:	hématies foetales
Hm	:	hématies maternelles
I	:	inclusions lipidiques
JF	:	jonctions entre les prolongements de deux fibroblastes
L	:	liseré osmiophile
LSI	:	lacs sanguins intervilleux
Lu	:	lumière capillaire
Mb	:	membrane basale
Mc	:	microcryptes
Mi	:	mitochondries
Mn	:	membrane nucléaire
Mv	:	membrane basale de capillaire
N	:	noyau
n	:	nucléole
NE	:	noyau de cellule endothéliale
NF	:	noyau de fibroblaste
NP	:	noyau de péricyte
V	:	vacuole
v	:	vésicule du pinocytose
X	:	inclusion de forme particulière dans le syncytium

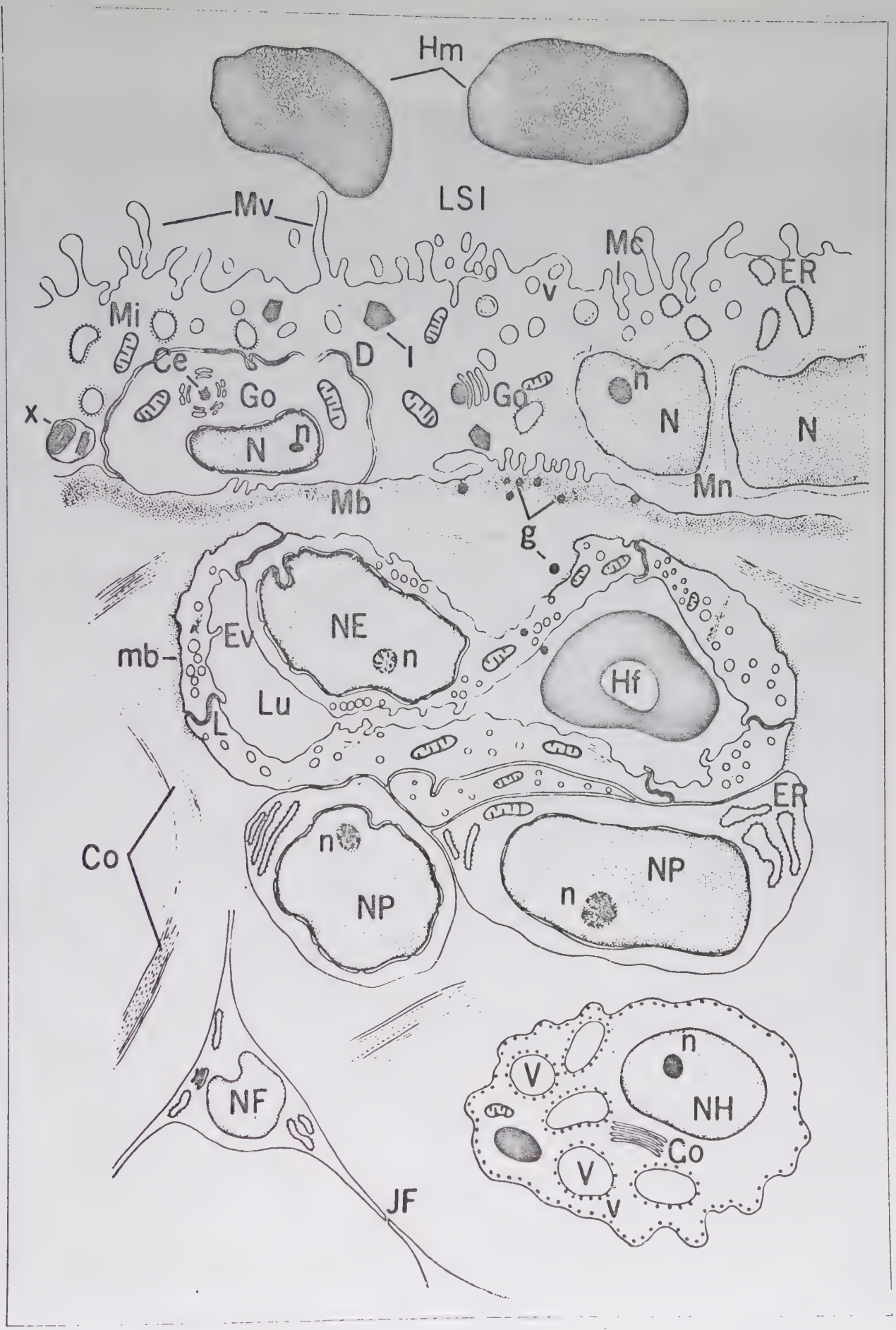


FIGURE 21 - ASPECT SCHEMATIQUE DES CONSTITUANTS DE LA BARRIERE PLACENTAIRE HUMAINE AU NIVEAU DES VILLOSITES

d'après PANIGEL (90)

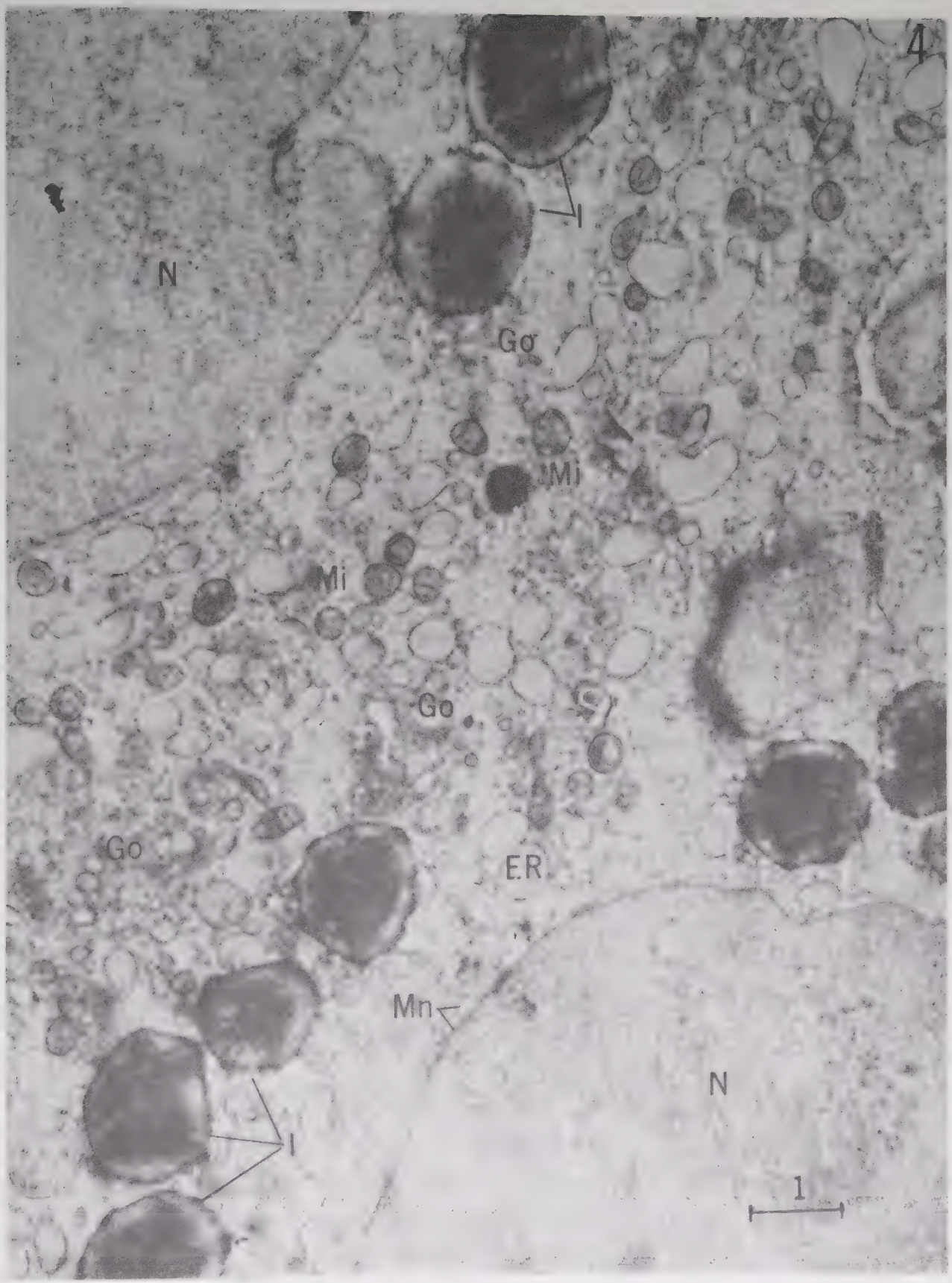


FIG. 22 - Ultrastructure du syncytium trophoblastique d'une villosité placentaire avant terme (×16.000) d'après Panigel (90)

sur le déterminisme de la perméabilité placentaire. L'analyse des coupes permet de localiser de grosses vacuoles osmiophiles dans le syncytium et l'on remarque qu'elles sont particulièrement nombreuses dans les premiers mois de la grossesse (Figure 22). Au niveau du stroma conjonctif, on aperçoit de nombreuses gouttelettes lipidiques qui semblent diffuser facilement dans l'endothélium des capillaires foetaux.

Un certain nombre de facteurs, tant mécaniques que métaboliques, argumentent en faveur d'un transport de ces molécules lipidiques décrites ci-dessus depuis le sang maternel jusqu'au sang foetal.

La surface du syncytium offre d'innombrables possibilités de contact avec le sang maternel grâce aux microvillosités et aux microcryptes. Par ailleurs, le syncytium est une paroi souple, mouvante, qui a la possibilité de se rétrécir jusqu'à s'accoler à la membrane basale permettant un contact plus intime entre les deux circulations. Cette membrane laisse diffuser constamment les gouttelettes lipidiques par un mécanisme similaire, semble-t-il, à la micropinocytose. Le stroma conjonctif ne semble pas être un obstacle majeur à l'essaimage de ces gouttelettes que l'on retrouve dans l'endothélium des capillaires foetaux. A l'approche du terme, la lame conjonctive séparant les capillaires foetaux est extrêmement réduite, et l'on voit même ceux-ci s'accoler à la membrane basale trophoblastique. L'évolution ultrastructurale des éléments constituant la tunique des capillaires indique de façon certaine la participation active du cytoplasme endothélial aux échanges transplacentaires sans éliminer la possibilité de transfert passif à travers des solutions de continuité dans la paroi endothéliale de capillaires foetaux du placenta de l'ordre de 100 A° et plus (PANIGEL [90]). Un certain nombre d'éléments cellulaires, comme les cellules de HOFBAUERetles péricytes s'accolant à la paroi endothéliale, participent également au transfert des molécules.

En considérant la vitalité, la mobilité et le métabolisme particulièrement actifs du tissu placentaire, on peut penser que la dénomination traditionnelle de "barrière placentaire" est particulièrement erronée. Cependant, cette appellation est souvent utilisée dans ce texte car, malgré tous les progrès réalisés tant sur le plan ultra structural, métabolique ou biologique, il reste quand même une certaine incertitude sur le transfert des particules lipidiques.

B - APPORT PERSONNEL - INTERPRETATION DE NOS RESULTATS

Nous avons abordé le problème de l'apport lipidique de la mère au foetus en comparant les acides gras et les fractions lipidiques de part et d'autre du placenta. En ponctionnant la veine ombilicale on obtient un échantillon de sang modifié par l'apport maternel et le métabolisme placentaire, avant son passage dans la circulation et les organes foetaux. L'analyse de cet échantillon permet de connaître la nature de l'apport lipidique maternel au cours des grossesses normales, mais aussi au cours des grossesses pathologiques au terme desquelles naissent des enfants hypotrophiques. On peut, en effet, se demander si les hypotrophies foetales n'ont pas pour origine un déficit de l'apport maternel en molécules nécessaires à la croissance du produit de la conception (acides gras indispensables, par exemple).

1 - Passage placentaire

Dès 1964 (22) nous avions montré la présence de l'acide linoléique parmi les acides gras totaux du sérum de la veine ombilicale chez les enfants de poids normal. Le pourcentage de cet acide gras est deux fois plus faible dans le sang veineux ombilical que dans le sang maternel. Si on transforme ce pourcentage en concentration réelle, en tenant compte des valeurs mesurées de la lipémie de part et d'autre de la barrière placentaire, le rapport des concentrations est d'environ 8 (Tableau XXVI).

Fractions lipidiques	Acides gras	Mère (M) g/l	Veine (V.O) ombilicale g/l	M/ VO
Lipides totaux	C 18 : 2	1,78	0,21	8,5
	C 20 : 3	0,23	0,09	2,5
	C 20 : 4			
Esters du cholestérol	C 18 : 2	0,85	0,09	9,4
	C 20 : 3	0,08	0,04	2,0
	C 20 : 4			
Phospholipides	C 18 : 2	0,46	0,06	7,6
	C 20 : 3	0,21	0,12	1,7
	C 20 : 4			
Triglycérides	C 18 : 2	0,14	0,02	7,0

TABLEAU XXVI - Rapport des concentrations des lipides circulants de part et d'autre du placenta.

Cet acide gras indispensable franchit donc le placenta avec un mauvais rendement, ce qui plaide en faveur d'un mécanisme de transfert différent d'une simple diffusion. La répartition de cet acide dans les fractions lipidiques est également très différente de celle que l'on trouve dans le sang maternel ; il existe donc une redistribution des acides gras entre les molécules plus complexes après leur passage à travers le placenta.

Par contre, nous avons montré que les homologues supérieurs de l'acide linoléique (acide homo-γ-linolénique et acide arachidonique) se trouvaient à un pourcentage nettement plus important dans le sang de la veine ombilicale que dans le sang maternel, en particulier dans les fractions esters du cholestérol et phospholipides.

En transformant ces pourcentages en concentrations réelles, on constate que le rapport des concentrations plasmatiques foeto-maternel est de 2,5. Ces différences de concentrations entre l'acide linoléique et ses homologues supérieurs permettent de formuler les hypothèses suivantes:

- ou bien l'acide linoléique est retenu par le placenta qui l'utilise pour sa croissance propre;

- ou bien cet acide gras est transformé par le placenta en homologues supérieurs polyinsaturés en C 20.

Ces résultats ne peuvent donc être interprétés qu'en étudiant le rôle métabolique du placenta sur les lipides qui le traversent.

b - Rôle métabolique du placenta

Le placenta humain à terme contient 1,4g. de lipides pour 100 g. de tissu frais (NELSON, 82). La nature de ces graisses diffère notablement de celle du sang maternel : elle reflète leur caractère tissulaire et structural. Le tableau XXVII, empreinté à NELSON (82), objective cette différence de composition :

Fractions lipidiques	Sérum maternel (mg/ml)	Tissu ° placentaire (mg/ml)
Acides gras non estérifiés	0,18 ± 0,07	1,22 ± 0,15
Esters du cholestérol	2,19 ± 0,31	0,64 ± 0,08
Cholestérol libre	0,62 ± 0,18	2,21 ± 0,11
Triglycérides	1,55 ± 0,57	0,89 ± 0,07
Phospholipides	3,05 ± 0,48	8,86 ± 0,39

TABLEAU XXVII - Valeurs moyennes ± I déviation standard

° d'après NELSON (82)

Il ressort de ces chiffres deux notions essentielles : le taux des acides gras non estérifiés représente environ 10% des lipides placentaires et celui des phospholipides atteint 64%. Ces valeurs sont considérables en comparaison de celles que l'on rencontre dans le sérum maternel. Elles permettent de conclure que le placenta est le siège d'une lipolyse importante et d'une néo-synthèse abondante de phospholipides. En effet, ces lipides complexes ne peuvent en aucun cas provenir directement du sang maternel : ils sont synthétisés à partir du pool abondant des acides gras placentaires et du L-α-glycérophosphate (ou de lysolécithines). Le tissu placentaire possède l'équipement enzymatique nécessaire à ce métabolisme.

Il apparaît également à l'évidence, d'après nos résultats et ceux de SPRECHER et ROBERSTSON (113), que le tissu placentaire est capable de réaliser les réactions d'élongation et de désaturation des acides gras. Le tableau suivant le montre bien :

	Sérum maternel	Placenta °	Sérum de la veine ombilicale
C 16 : 0	42,3 ±8,6	37,0 ± 3,1	43,3 ± 6,5
C 16 : 1	2,8 ±1,5	1,4 ± 0,3	2,9 ± 1,2
C 18 : 0	12,8 ±3,1	11,8 ± 0,7	19,1 ± 3,4
C 18 : 1	17,6 ±3,5	10,9 ± 1,0	15,0 ± 3,1
C 18 : 2	15,1 ±6,3	8,1 ± 0,9	6,0 ± 1,0
C 20 : 3	2,3	4,2 ± 0,9	3,5
C 20 : 4	4,7 ±2,7	21,5 ± 1,8	8,1 ± 6,0

Tableau XXVIII - Composition en acides gras des phospholipides du sérum maternel, du placenta et du sérum de la veine ombilicale.

(° D'après SPRECHER et ROBERTSON 113)

Le placenta dispose d'un pool d'acide arachidonique relativement important et l'on peut penser que l'estérification des lysocithines se ferait préférentiellement à l'aide de cet acide. ROBERTSON et SPRECHER (99) ont montré l'existence dans les tissus placentaires de l'acyltransférase nécessaire à cet estérification.

Le placenta est d'autre part capable de réaliser la synthèse des acides gras, comme l'ont montré HOSAYA et coll. (52) en incubant des coupes de placentas en présence d'acétate I - (^{14}C). D'autres auteurs (103, 121) ont étudié cette biosynthèse, sans pouvoir s'accorder sur la précocité de son apparition au cours de la grossesse. KLEINE (65) a montré que les acides gras synthétisés par des coupes de placentas à terme étaient incorporés dans les glycérides.

Si l'on considère que le placenta est également capable de synthétiser le cholestérol (139), il devient évident que ses fractions lipidiques représentent l'originalité que nous avons décrite et qui influence très probablement les lipides foetaux.

c - Hypotrophie foetale

On considère habituellement qu'un nouveau-né à terme est hypotrophique lorsque son poids de naissance est inférieur à 2 000 g. L' insuffisance pondérale du foetus a pour origine un processus pathologique retardant sa croissance par défaut de nutrition prénatale. Il est admis actuellement que le contrôle de la croissance foetale réside dans la limitation de l'apport nutritionnel d'origine maternelle : cet apport est lui-même sous la dépendance des échanges placentaires, et, par conséquent de l'intégrité fonctionnelle de cet organe. La principale cause pathologique des hypotrophies foetales dans l'espèce humaine est l'anomalie placentaire que l'on rencontre au cours des hypertensions, des toxémies gravidiques et, d'une manière générale, des ischémies utéro-placentaires. Par contre, les états de sous-nutrition maternelle sans altération placentaire (vomissements incoercibles, anorexies, famine, etc.) n'influencent pratiquement pas la croissance foetale.

Il est assez rare de trouver des hypotrophies néo-natales aussi importantes que les deux cas que nous avons étudiés : la surveillance et la thérapeutique des grossesses pathologiques permet d'éviter l'apparition de ces cas extrêmes.

Nous avons constaté deux anomalies caractérisées des lipides plasmatiques de la veine ombilicale : la diminution du taux des phospholipides et la diminution du pourcentage des acides gras de la famille linoléique dans toutes les fractions lipidiques.

Ces anomalies sont les mêmes dans les deux cas que nous avons étudiés, alors que la pathologie maternelle était différente (un cas de grossesse toxémique, l'autre étant purement idiopathique). Par ailleurs, les lipides plasmatiques des deux mères présentaient des caractères opposés. Ces faits sont en accord avec la théorie selon laquelle la croissance du foetus dépend non pas des capacités maternelles, mais de la qualité fonctionnelle du placenta.

L'ischémie est à l'origine des troubles métaboliques dont le placenta est le siège. La diminution considérable du taux d'acide arachidonique dans la circulation foetale est vraisemblablement dûe à un défaut d'élongation et de désaturation de l'acide linoléique. Ces réactions métaboliques ont lieu dans la mitochondrie et le réticulum endoplasmique du

syncytium trophoblastique. On sait que cette partie de la paroi de la villosité est particulièrement fragile et se détériore en premier lieu lors d'une altération placentaire. Ce même tissu est responsable de la lipogénèse, et en particulier de la synthèse des phospholipides nécessaires au passage trans-placentaire des acides gras d'origine maternelle. Le défaut de cette lipogénèse dans le placenta ischémique entraîne l'accumulation de triglycérides intracellulaires comme l'a montré NELSON (82). Cette stéatose placentaire est un signe biochimique de dégénérescence métabolique.

L'ensemble de ces phénomènes pathologiques aboutit pour le foetus à une carence d'apport en acides gras essentiels. Il reste à prouver que cette carence entraîne l'hypotrophie. THOMASSON (122) a montré chez le Rat que l'acide arachidonique est l'acide gras essentiel le plus actif sur la croissance. MEADER, EVANS et coll. (31) ont montré que la suppression de l'alimentation des acides gras essentiels chez la Ratte gravide entraîne des avortements ou des hypotrohpies foetales. HANSEN (44), MENDY (73, 79) et ROSSIER (102) ont montré le rôle important de ces acides gras dans la croissance du nouveau-né. Toutes ces observations apportent autant d'arguments à notre hypothèse selon laquelle les troubles du métabolisme lipidique dans le placenta pathologique sont à l'origine, en partie au moins, de l'hypotrophie foetale consécutive.

Au terme de ce chapitre, les principaux éléments des résultats et de la discussion que l'on peut mettre en évidence à partir de cette étude peuvent se résumer de la façon suivante.

Le placenta joue un rôle fondamental sur la quantité et la qualité des lipides transmis au foetus. Celui-ci est fortement hypolipémique par rapport à sa mère ; il y a 3,5 fois moins de lipides dans le sang de la veine ombilicale et l'on y remarque le taux élevé de la fraction phospholipides. En outre, l'analyse des acides gras montre une répartition différente ; on note en effet par rapport au sang maternel:

- une augmentation très importante du pourcentage des acides gras saturés ;
- une diminution de moindre importance du pourcentage des acides gras monoinsaturés ;
- une diminution très nette du pourcentage de l'acide linoléique ;
- une augmentation du pourcentage des acides polyinsaturés en C 20.

L'importance relative des acides gras saturés (palmitique, myristique et principalement stéarique) indique l'orientation de la lipogénèse placentaire.

Par ailleurs, la présence d'acide linoléique du côté foetal prouve qu'il existe une perméabilité placentaire pour cet acide gras indispensable.

Enfin, l'insuffisance placentaire qui semble se traduire par une diminution de la synthèse des homologues supérieurs de l'acide linoléique et par une insuffisance de passage de cet acide, peut être une des causes des hypotrophies foetales.

C H A P I T R E

IV

E T U D E D E S L I P I D E S D U S A N G E F F E R E N T D E L ' U N I T E F O E T O - P L A C E N T A I R E , E T D U L I Q U I D E A M N I O T I Q U E.

PREMIERE PARTIE : SANG EFFERENT DE L'UNITE FOETO-PLACENTAIRE.

Au moment de l'accouchement, il est possible de prélever séparément du sang de la veine et des artères ombilicales. Compte tenu de l'absence d'apport alimentaire, la comparaison du profil lipidique du plasma des vaisseaux ombilicaux doit permettre d'évaluer l'activité métabolique du foetus à terme, et de préciser ses besoins en acides gras essentiels. Cette technique d'approche du métabolisme lipidique chez le foetus humain est la seule possible, alors que, chez l'animal, il est aisé de pratiquer des incubations de coupes de tissus foetaux, ou encore des injections in vivo de précurseurs marqués.

I - P R O T O C O L E D ' E T U D E

Nous avons décrit dans le Chapitre III les techniques de prélèvements au niveau de la veine ombilicale qui apporte au foetus les éléments filtrés par le placenta et au niveau des artères ombilicales issues de la circulation foetale.

Nous avons rencontré de nombreuses difficultés pour ponctionner correctement les artères ombilicales. Nous avons dû éliminer les prélèvements insuffisants ou hémolysés. Pour pratiquer une analyse complète, un minimum de 5 ml de sérum est indispensable. Il est, d'autre part impossible d'utiliser du sérum hémolysé à cause de la contamination importante par les acides gras érythocytaires dans lesquels prédomine l'acide arachidonique.

Compte tenu de ces impératifs, nous n'avons retenu que trois expériences réalisées au cours d'accouchements naturels au terme de grossesses normales. Les enfants présentaient des poids, des tailles et des périmètres céphaliques normaux. A chaque fois, trois échantillons sanguins ont été obtenus dans des conditions satisfaisantes : un échantillon de sang maternel, un échantillon de sang veineux ombilical et un échantillon de sang artériel ombilical. Cependant, en raison de la faible quantité de sérum artériel (3 ml) dont nous disposions pour l'ensemble du travail, il n'a pas été possible de réaliser tous les dosages habituels pour les cas n° 1 et 2.

II - RESULTATS

1 - Composition lipidique du sang maternel de la veine et des artères ombilicales (Tableau XXIX)

	Cas n° 1			Cas n° 2			Cas n° 3		
	M	V.O	A.O	M	V.O	A.O	M	V.O	A.O
Lipides totaux g/l	10,20	2,80	2,00	9,20	2,90	2,15	9,25	2,80	2,63
Cholestérol total g/l	3,10	0,85	0,60	2,25	0,70	0,63	3,22	0,90	1,00
Cholestérol estérifié g/l	2,20	0,60	0,25	1,60	0,48	0,25	2,50	0,60	0,40
E / T	0,71	0,71	0,42	0,71	0,69	0,40	0,78	0,67	0,40
Triglycérides g/l	1,75	0,40	0,48	1,85	0,75	0,40	1,35	0,58	0,65
Phospholipides g/l	3,60	1,05	0,75	3,65	1,05	0,85	2,70	0,85	0,65
Acides gras libres g/l	0,15	0,07		0,30	0,07	0,07	0,15	0,04	0,04
β/α lipoprotéines	2,05	1,20		1,50	1,00	0,62	1,55	1,20	0,85

TABLEAU XXIX

Figure 23

POURCENTAGE DES DIFFERENTES CLASSES DE LIPIDES SERIQUES DE LA VEINE OMBILICALE (VO) ET DES ARTERES OMBILICALES (AO)

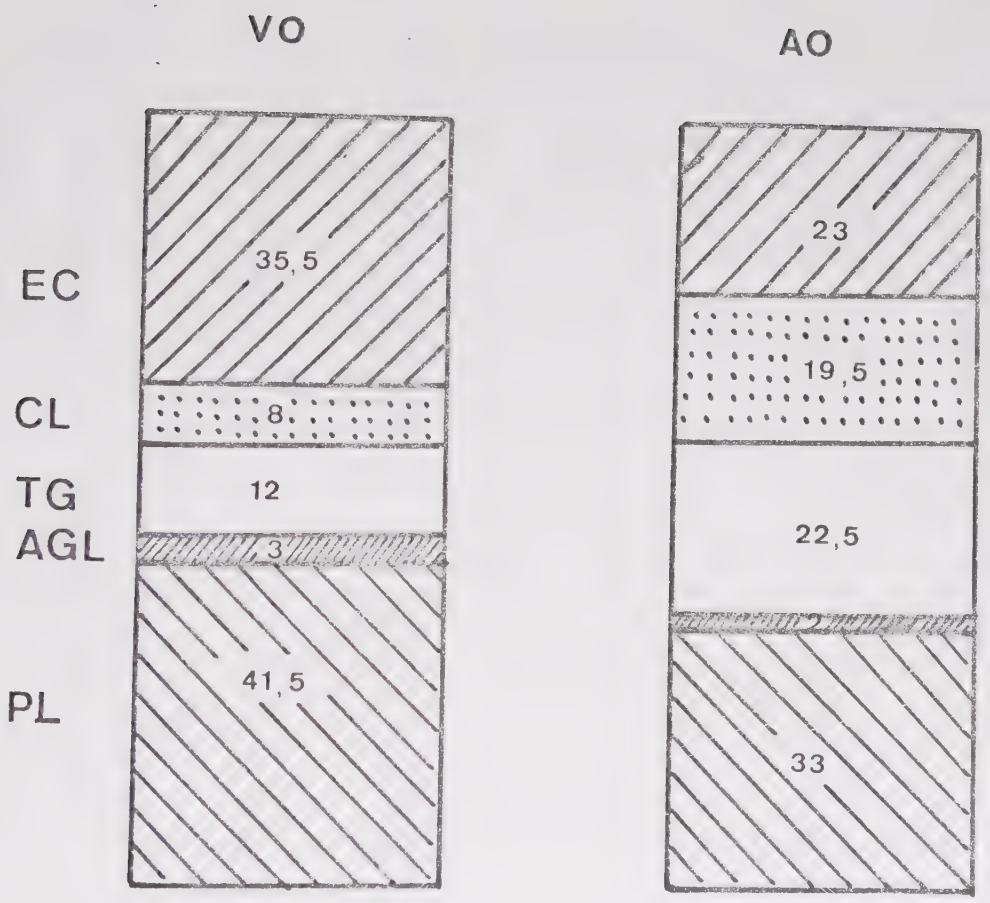


TABLEAU XXX

COMPOSITION CENTESIMALE DES DIFFERENTES FRACTIONS LIPIDIQUES DU SERUM MATERNEL (M), DE LA VEINE OMBILICALE (V.O) ET DES ARTERES OMBILICALES (A.O) .

Acides gras %	Cas n° 2			Cas n° 3																
	M	V.O	A.O	M					V.O					A.O						
	LT	LT	LT	LT	EC	TG	AG	PL	LT	EC	TG	AGL	PL	LT	EC	TG	AGL	PL		
C 12 : O	0,2	0,2	2,5	0,2	0,2	0,5	3,0	0,1	0,5	0,3	0,3	2,5	0,1	0,8	0,7	0,9	2,3	0,9		
C 14 : O	1,5	1,9	6,2	1,7	1,5	3,1	18,3	1,3	2,2	2,1	3,0	8,2	1,8	3,6	3,1	4,0	10,4	3,8		
C 15 : O	0,5	0,2	0,6	0,7	0,3	0,5	4,3	0,5	0,4	0,6	0,6	3,1	0,9	1,2	1,9	1,3	5,8	1,7		
C 16 : O	33,9	36,4	30,0	31,5	13,8	34,6	28,5	42,3	35,4	20,0	33,2	31,5	37,5	28,2	20,3	33,4	29,9	33,5		
C 16 : 1	5,5	5,5	5,1	3,0	6,2	4,5	4,5	2,8	6,0	8,5	7,1	7,4	2,6	6,1	8,2	8,0	6,6	5,1		
C 17 : O	0,4	0,1	0,5	0,7	0,2	0,5	2,4	0,5	0,2	0,9	0,5	4,6	0,3	0,2	1,2	1,0	7,2	0,7		
C 18 : O	5,9	14,0	8,9	6,5	0,2	5,3	6,8	12,8	10,1	3,0	7,0	13,0	18,0	7,5	2,0	6,0	11,7	16,1		
C 18 : 1	33,4	25,7	37,6	24,0	21,9	38,7	24,0	17,8	23,6	34,4	37,4	11,3	12,5	27,9	34,2	33,2	14,5	13,4		
C 18 : 2	17,2	10,5	7,4	26,3	48,4	12,3	8,2	15,1	10,4	17,2	10,9	18,4	7,0	12,3	17,6	12,2	11,6	9,8		
C 20 : 3		1,2		0,7	0,3			2,3	0,8	0,8			3,6	1,9				2,4		
C 20 : 4	1,5	4,3	1,2	4,7	7,0			4,7	10,3	12,2			15,7	10,3	10,8			12,6		

La lipémie des artères ombilicales est plus faible que celle de la veine; en effet les taux du cholestérol total et des phospholipides sont inférieurs. Par contre, ceux des acides gras libres et des triglycérides sont voisins dans les vaisseaux ombilicaux.

Il est intéressant de noter le faible rapport d'estérification dans le sang artériel. Les pourcentages des différentes fractions lipidiques sont reproduits dans la figure 23. On remarque l'importance du cholestérol libre et des triglycérides par rapport au sang de la veine ombilicale.

Composition centésimale des différentes fractions lipidiques du sérum maternel, de la veine et des artères ombilicales (Tableau XXX).

Il est intéressant de noter dans le sérum des artères ombilicales un pourcentage relativement important d'acides gras à chaînes courtes (C 12 et principalement C 14). Par ailleurs, le pourcentage des acides palmitique et stéarique est inférieur à celui de la veine ombilicale. En contre-partie, le pourcentage de l'acide oléique est augmenté.

La composition en acides gras de la famille linoléique dans le sang veineux est assez semblable à celle du sang artériel. Dans le cas n° 3, pour lequel nous avons pu analyser les acides gras des quatre fractions, on constate des compositions voisines pour les esters du cholestérol et les triglycérides, les seules différences apparaissent dans les fractions phospholipides et acides gras libres.

III - D I S C U S S I O N

La différenciation et le développement des organes foetaux nécessitent la synthèse de structures cellulaires contenant obligatoirement des phospholipides et des stérols. En effet, ceux-ci sont les constituants des membranes cellulaires du réticulum endoplasmique, des mitochondries et des cellules nerveuses. Il est donc probable que la lipogénèse chez le foetus doit avoir lieu relativement tôt et que le développement de ses organes est fonction d'un équipement enzymatique précoce.

Au tout début de la grossesse les acides gras constitutifs des lipides embryonnaires sont probablement d'origine maternelle, ceci reste en tout cas certain pour les acides gras essentiels tout au long de la gestation.

Des expériences récentes semblent indiquer que la synthèse des acides gras et des lipides se réalise assez précocement à partir du glucose maternel.

En effet, VILLEE (130) démontre que le tissu foetal humain in vitro est capable au cours du 4e mois d'incorporer des précurseurs marqués (glucose, fructose, acétate) dans les lipides. Il montre également que la lipogénèse foetale est plus intense que celle de l'adulte.

ROUX (105) étudie l'incorporation du I-(^{14}C) acétate dans le foie et dans les tissus extrahépatiques (cerveau, poumon, placenta) de foetus humains et signale que l'addition de microsomes au surnageant augmente considérablement la liposynthèse.

Par ailleurs, DICZFALUZY (121), en perfusant des unités foeto-placentaires humaines à la mi-gestation, a montré les possibilités de synthèse du cholestérol à partir de l'acétate I-(^{14}C) par le foetus. ROUX (104) signale la présence de toutes les fractions lipidiques dans les tissus foetaux à partir de la 16e semaine.

L'apparition du tissu adipeux se situe chez l'embryon humain vers la 24e semaine. Il n'y a, en effet, qu'environ 0,5% de graisse chez le foetus jusqu'à la moitié de la gestation. L'étude de la courbe (figure 24) exprimant le pourcentage de lipides déposés chez l'embryon en fonction de son âge montre que celui-ci constitue ses réserves les trois derniers mois et principalement le dernier mois de sa vie intra-utérine, sous forme de triglycérides dans le tissu adipeux (^{134}).

Ce tissu est constitué presqu'exclusivement de graisse blanche déposée en revêtement sous-cutané. Il existe, en outre, 10 à 15 grammes de graisse brune dans la région interscapulaire (21).

Ces réserves lipidiques constituent un potentiel d'énergie que le foetus utilisera à la naissance lorsque la source glucidique maternelle disparaîtra. Le glucose diffusant facilement et rapidement (53) à travers le placenta est, en effet, la source principale d'énergie pour le foetus (115). Une hypoglycémie s'installe donc à la naissance (62, 104) et le

nouveau-né mobilise ses graisses : on voit augmenter les acides gras non estérifiés, le glycérol et les corps cétoniques plasmatiques, témoins de la lipolyse (86).

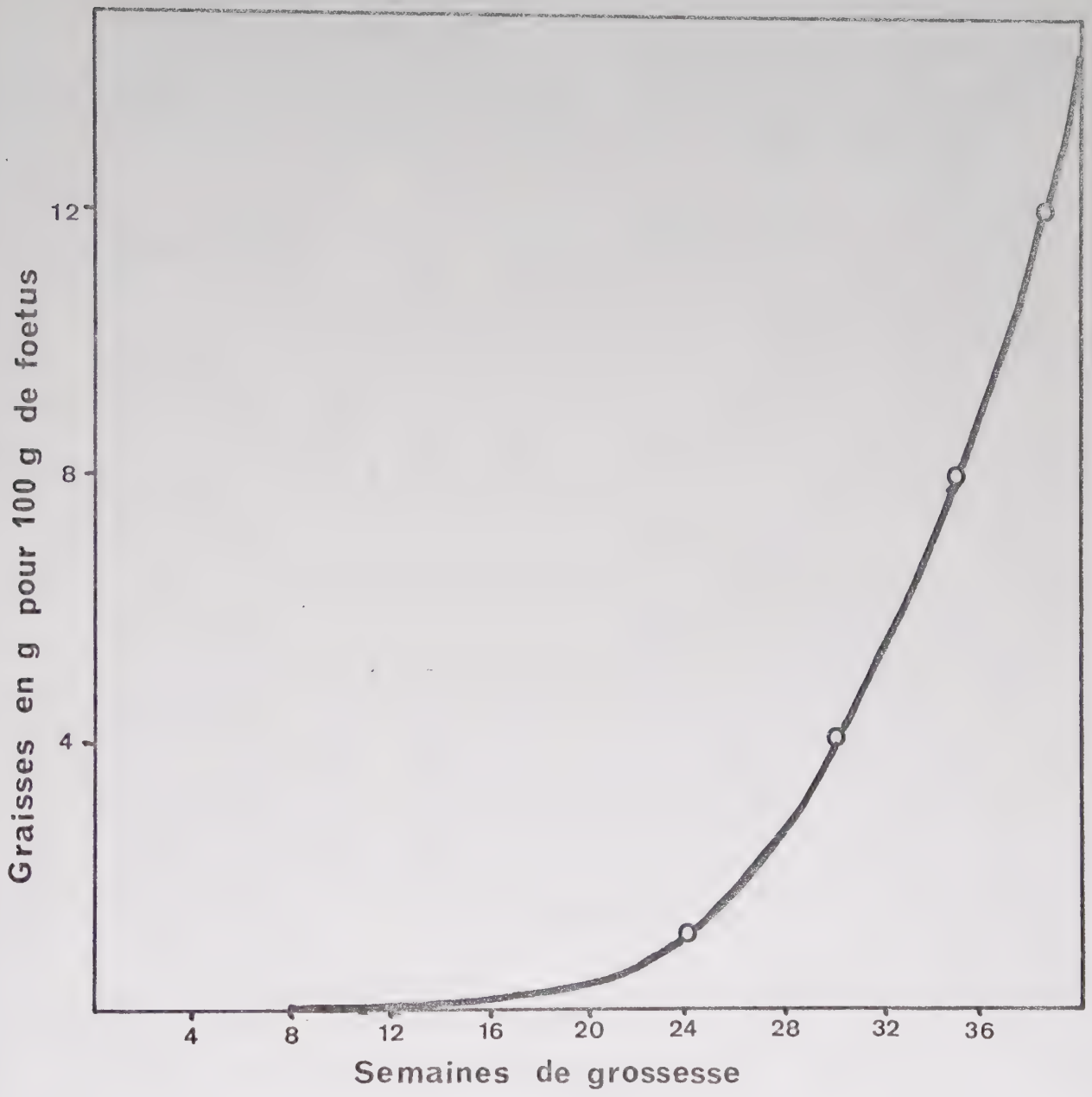


FIGURE 24

DEPOT DES GRAISSES CHEZ LE FOETUS EN FONCTION DE L'AGE DE LA GESTATION

(d'après WIDDOWSON 135).

L'importance de la liposynthèse semble donc considérable en fin de gestation. La composition des acides gras du tissu adipeux du foetus humain à terme (50, 119) ne reflète en rien la composition du tissu adipeux maternel (Tableau XXXI). Il y a environ deux fois plus

d'acide palmitique et dix fois moins d'acide linolénique dans le tissu adipeux foetal que dans le tissu adipeux d'un adulte. Le pourcentage des acides gras essentiels du tissu adipeux du nouveau-né à terme y est donc particulièrement faible. Certains auteurs (51) ont signalé des traces d'acide eicosatriénoïque 5 - 8 - 11, dérivé de l'acide oléique, premier signe d'une carence en acides gras essentiels. Nous avons pu mettre en évidence ce trième dans le sang des vaisseaux ombilicaux.

Acides gras %	Adultes (12)	Femmes enceintes à terme (3)	Nouveaux - nés (20)	(12)
	D'après HIRSCH 51		D'après KING 64	D'après Sweeney 119
C 12 : 0	0,7		0,4	
C 14 : 0	3,3	1,8	3,9	3,4
C 16 : 0	19,5	20,6	48,2	45,1
C 16 : 1	6,9	6,7	13,6	15,3
C 18 : 0	4,2	5,5	4,3	3,0
C 18 : 1	41,2	45,4	27,3	29,8
C 18 : 2	11,4	12,1	1,0	2,3
C 18 : 3	0,4			
C 20 : 3	0,2			
C 20 : 4	0,2			

TABLEAU XXXI - Composition en acides gras du tissu adipeux humain.

( ) = nombre d'analyses réalisées

Par contre il est détecté dès le quatrième jour après la naissance (79) dans le sérum des nourrissons et principalement chez ceux qui ne reçoivent pas l'allaitement maternel.

En conclusion il semble donc que l'apport maternel en acides gras indispensables, transmis au foetus par l'intermédiaire d'un placenta en bon état, soit suffisant. On peut cependant s'étonner du faible dépôt

de l'acide linoléique dans les tissus périphériques du compartiment foetal. Cette répartition des acides gras tissulaires se rencontre chez les individus soumis à un régime hautement hydrocarboné (51), et la source énergétique du foetus est effectivement principalement glucidique.

La comparaison du profil lipidique de la veine et des artères ombilicales permet d'entrevoir une différence fondamentale entre les lipogénèses placentaire et foetale : on a constaté la prédominance des acides gras saturés dans le sang issu du placenta et par contre l'importance des acides gras à chaîne courte et de l'acide oléique dans le sang efférent du foetus.

DEUXIEME PARTIE : LES ACIDES GRAS DU LIQUIDE AMNIOTIQUE.

Depuis quelques années, le prélèvement de liquide amniotique par amniocentèse est pratiqué de plus en plus fréquemment : il permet l'examen et la culture des cellules embryonnaires qu'il renferme, mais aussi son analyse chimique. L'origine métabolique des lipides qu'il contient (dont la concentration varie de 0,10 à 0,30 g/l) est triple (18, 42, 43) : foetale (par dialyse à travers les vaisseaux ombilicaux et par sécrétion rénale), maternelle (par transsudation à travers les membranes ovulaires) et amniotique par sécrétion des cellules de l'amnios).

L'analyse des lipides totaux et des différentes fractions lipidiques ayant été déjà réalisées par différents auteurs (4, 5, 26, 83, 118) nous nous sommes attachée à en déterminer la composition en acides gras en recherchant particulièrement les acides homo γ linolénique et arachidonique précurseurs des prostaglandines E et F. Ces prostaglandines sont présentes en grande quantité dans les liquides amniotiques recueillis au cours du travail (60).

I PROTOCOLE D'ETUDE

Nous avons étudié trois liquides amniotiques sélectionnés parmi les nombreux prélèvements effectués. Nous avons écarté systématiquement les recueils contaminés par du sang et les liquides trop visqueux ou teintés, signes de la souffrance foetale. Les liquides retenus ont été soigneusement filtrés sur laine de verre, afin d'en éliminer les éléments figurés.

Les trois prélèvements sélectionnés représentent des cas cliniques différents :

- le premier cas est un accouchement spontané d'un oeuf mort à quatre mois,
- le deuxième cas est un accouchement normal spontané à terme,
- le troisième cas est une césarienne pratiquée à huit mois et demi, avant le déclenchement du travail.

Les lipides sont extraits et les acides gras sont méthylés selon les techniques décrites au chapitre I. Pour un seul cas, le volume de liquide recueilli nous a permis de fractionner les lipides totaux et d'analyser les acides gras des fractions. Pour les autres, l'analyse des acides gras a été pratiquée sur l'extrait total.

II - R E S U L T A T S

La composition centésimale en acides gras (Tableau XXXII) des liquides amniotiques recueillis au voisinage du terme et à terme (cas n° 2 et 3) est très semblable.

On remarque l'importance du pourcentage de l'acide palmitique qui représente la moitié du total. Par contre, dans le liquide amniotique recueilli à partir d'un oeuf de 4 mois, le pourcentage de cet acide n'est que de 30%.

L'acide linoléique représente 9% des acides gras des liquides amniotiques proches du terme et 14% des acides gras du liquide avant terme. Par contre, le pourcentage de l'acide arachidonique est le même dans les trois cas et nous n'avons détecté l'acide homo γ linoléique qu'à l'état de traces sur les chromatogrammes.

Dans le cas n° 2, recueilli au cours d'un accouchement naturel à terme et dont nous possèdons l'analyse de chaque fraction, nous remarquons que le pourcentage des acides gras saturés est le plus élevé dans les phospholipides. D'autre part, dans la fraction du cholestérol un grand nombre de pics (non planimétrés) correspondant au squalène d'une part et à des alcools gras d'autre part, sont apparus en chromatographie en phase gazeuse. Ces alcools gras proviennent probablement des cires contenues dans le vernix caseosa qui recouvre le foetus. Nous avons déterminé la nature chimique de ces corps à l'aide d'étalons de squalène, de cires et d'alcools gras par chromatographie sur couche mince d'une part, et par chromatographie gaz-liquide après acétylation des alcools gras d'autre part.

	Cas n°1 Accouchement spontané avant terme (oeuf de 4 mois)	Cas n°2 Accouchement naturel à terme					Cas n°3 Césarienne 8 mois 1/2
Lipides totaux g/l	0,32	0,13					0,14
Phospholipides g/l	0,06	0,04					0,03
Acides gras %	LT	LT	EC	TG	AGNE	PL	LT
C 12 : 0	0,8	0,5	1,0	1,4	2,3	0,3	0,8
C 14 : 0	6,5	4,3	7,1	5,1	5,6	4,2	3,5
C 15 : 0	0,8	1,8	1,6	3,8	2,1	0,5	0,9
C 16 : 0	32,3	48,5	31,0	38,1	42,0	54,5	53,1
C 16 : 1	4,3	4,1	6,2	7,7	4,4	6,4	5,0
C 17 : 0	0,1	1,9	1,0	1,7	0,1	0,1	0,9
C 18 : 0	11,0	8,0	4,8	8,0	10,6	7,0	6,6
C 18 : 1	24,7	17,0	34,9	27,0	23,6	14,4	16,3
C 18 : 2	14,2	8,9	10,2	7,2	6,6	6,4	8,5
C 20 : 4	5,3	5,0	2,2			6,2	4,4

C O N C L U S I O N

G E N E R A L E

L'analyse détaillée des lipides sériques de la Femme enceinte nous a permis d'apporter des éléments nouveaux sur l'hyperlipémie gravidique. L'augmentation du taux des lipides circulants débute au deuxième trimestre de la grossesse, alors que les sécrétions oestro-progestatives du corps jaune gravidique apparaîssent dès les premiers jours de la fécondation. Les quatre fractions lipidiques participent harmonieusement à cette augmentation à l'exception des triglycérides dont l'élévation est prépondérante au voisinage du terme. Le taux de la lipémie atteint en fin de grossesse des valeurs sensiblement doubles des normes habituelles. L'analyse des acides gras par chromatographie gaz-liquide montre qu'il s'établit progressivement au cours de la grossesse un déficit en acides gras de la famille linoléique, essentiellement dans les fractions esters du cholestérol et phospholipides.

En comparant la chronologie de l'hyperlipémie gravidique et celle des sécrétions hormonales, on peut discuter d'une éventuelle relation entre ces deux phénomènes. A la lumière de nos connaissances actuelles sur le mode d'action des différentes hormones de la grossesse sur le métabolisme lipidique, on peut penser que l'hormone chorionique somatotrope découverte en 1962 par JOSIMOVICH pourrait être l'un des facteurs responsables de ces modifications métaboliques. La diminution relative du taux de l'acide linoléique ne peut être interprétée que par des hypothèses.

A l'opposé, le foetus est hypolipémique. On peut donc évoquer l'existence d'une barrière placentaire, d'autant plus que la composition des lipides circulants du foetus est différente de celle de sa mère. La présence d'acides de la famille linoléique du côté foetal prouve qu'il existe une perméabilité placentaire pour ces acides gras. L'interprétation

de ces phénomènes doit faire intervenir le métabolisme lipidique propre du placenta (qui est partiellement connu) et celui du foetus (qui est beaucoup moins connu). L'insuffisance placentaire se traduit par une diminution du passage des acides gras polyinsaturés qui peut être à l'origine de l'hypotrophie foetale.

Nous avons essayé d'aborder le métabolisme lipidique du foetus en comparant la composition des lipides circulants de la veine et des artères ombilicales. Les différences significatives que nous avons constatées permettent d'envisager l'existence d'une lipogénèse propre au foetus.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

I - ALVAREZ R. de, GAISER D. F., SIMKINS D. M., SMITH K. E., BRATVOLD G. E. - Serial studies of serum lipids in normal human pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynecol., 1959, 97, 743.

2 - BARRON E. J., HANAHAN D. J. - Observations on the silicic acid chromatography of the neutral lipids of Rat liver, Beef liver and yeast.
J. Biol. Chem., 1958, 231, 493.

3 - BEREZIN D., STUDNITZ W. - The effect of administration of sex hormones on serum lipids and lipoproteins in women. I - Oestrogens.
Acta Endocrinol., 1957, 25, 427.

4 - BIEZENSKI J. J., POMERANCE W., GOODMAN J. - Densitometric microquantitation of lipid classes separated by thin-layer chromatography.
J. Chromatography, 1968, 38, 148.

5 - BIEZENSKI J. J., POMERANCE W., GOOEMAN J. - Studies of the origin of amniotic fluid lipids. I - Normal composition.
Amer. J. Obstet. Gynecol., 1968, 102, 853.

6 - BISERTE G., SEZILLE G., BERTRAND M., JAILLARD J. - Exploration lipidique au cours du diabète.
Ann. Biol. Clin., 1964, 22, 861.

7 - BOYD E. M. - The lipemia of pregnancy.
J. Clin. Invest., 1934, 13, 347.

8 - BOYD E. M., WILSON K. M. - The exchange of lipids in the ombilical circulation at birth.
J. Clin. Invest., 1935, 14, 7.

9 - BOYD E. M. - Lipid composition of blood in newborn infants.
Amer. J. Dis. Child., 1936, 52, 1.319.

10 - BRADSHAW L. - A supplement to the Kober reaction for urinary oestrogens.
Nature, 1961, 190, 809.

11 - BRODY S., CARLSON A. - Plasma lipid concentrations in the newborn with special reference to the distribution of the different lipid fractions.
Clin. Chim. Acta, 1962, 7, 694.

12 - BURSTEIN M., SAMAILLE J. - Sur une nouvelle méthode de dosage des β-lipoprotéines du sérum.
Path. Biol., 1958, 34, 541.

13 - CHEN C. H., ADAM P. A., LASKOWSKI D . E., MAC CANN M. L., SCHWARTZ R. - The plasma free fatty acid composition and blood glucose of normal and diabetic pregnant women and of their newborns.
Pediatrics, 1965, 36, 843.

14 - CHRISTOPHE A., MATTHIJS F. - New method for the determination of the fatty acid pattern of serum lipid classes.
Clin. Chim. Acta, 1967, 16, 39.

15 - COHEN H., GRUMBACH M. M., KAPLAN S. L. - Preparation de l'hormone chorionique somatotrope prolactine humaine.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1964, 117, 438.

16 - COLFS B., VERHEYDEN J. - Electrophoresis and sudan black staining of lipoproteins on gelatinised cellulose acetate.
Clin. Chim. Acta, 1967, 18, 325.

17 - CONNOR W. E., LIN D. S. - Placental transfer of cholesterol 4-(^{14}C) in Rabbit and Guinea-pig fetus.
J. Lip. Res., 1967, 8, 558.

18 - COQUOIN-CARNOT M. - Quelques recherchez sur le liquide amniotique. In "Scritti in onore del prof. G. TESAURO", Montanino éditeur, Naples 1962, p. 485.

19 - COSTA A., LOMBARDI M., MAROCCO F., PATRITO G., SCORTA A., ZOPPETI G. - La thyroïde chez la Femme enceinte. In "La Femme enceinte, équilibre endocrinien et nutritionnel", Problèmes actuels d'endocrinologie et de nutrition, série n° 12, Expansion Scientifique éditeur, Paris 1968, p. 91.

20 - CRAMER K., VIKROT G. - Plasma phospholipids levels and distribution in human maternal blood and in blood from the umbilical cord.
Acta Med. Scand., 1966, 179, 1.

21 - DAWKINS M. J. R., HULI D. - The production of heat by fat.
Scient. Amer., 1965, 213, 62.

22 - DEGRELLE-CHEYMOL C. - Etude comparative des lipides sanguins chez la mère et le foetus à terme dans l'espèce humaine.
C. R. Acad. Sc. Paris, 1964, 259, 4868.

23 - DEGRELLE-CHEYMOL C., LEWIN D., LACOMME M. - Les lipides sanguins chez la mère et le foetus à terme. Une étude comparative par chromatographie en phase gazeuse.
Gynecol. Obstet., 1966, 65, 3958.

24 - DEGRELLE-CHEYMOL C. - Les lipides plasmatiques chez la Femme enceinte. Evolution au cours de la grossesse et étude comparative avec les lipides plasmatiques du foetus à terme.
Rev. Europ. Et. Clin. Biol., 1970, 15, 1072.

25 - DEGRELLE-CHEYMOL C., MAC-LEOD C., LEMONNIER A. - Apport de la chromatographie sur couche mince préparative dans la séparation et l'étude de la composition en acides gras de différentes fractions lipidiques.
Ann. Biol. Clin., 1972, 30, 153.

26 - DELECOUR M., MONNIER J. C., CODACCIONI X. - Connaissances actuelles sur la physiologie et la biochimie du liquide amniotique.
Gynecol. Obstet., 1970, 69, 511.

27 - DELSAL J. L., MANHOURI H. - Etude comparative des dosages colorimétriques du phosphore.
Bull. Soc. Chim. Biol., 1958, 40, 1623.

28 - DUNCOMBE W. G. - The colorimetric micro-determination of long chain fatty acids.
Biochem. J., 1963, 88, 7.

29 - EILERT M. L. - The effect of oestrogens on the partition of the serum lipids in female patients.
Metabolism, 1953, 2, 137.

30 - ETIENNE J., POLONOVSKI J. - Evolution des lipides au cours de l'incubation du sérum.
Bull. Soc. Chim. Biol., 1959, 41, 805.

31 - EVANS H. M., LEPKOWSKY S., MURPHY E. A. - Vital need of the body for certain insaturated fatty acids.

IV - Reproduction and lactation upon fat free diets
J. Biol. Chem., 1934, 106, 431.

V - Reproduction and lactation upon diets containing saturated fatty acids as their sole source of energy.
J. Biol. Chem., 1934, 106, 441.

32 - FILLERUP D., MEAD J. - Chromatographic separation of the plasma lipids.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1953, 83, 575.

33 - FLAMIGNI C., TIRELLI R., GIORDANO P., BOVICELLI L., - I - Fosfolipidi totali vari trimestri della gravidanza e nel puerperio.
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1966, 42, 889.

34 - FOLCH J., LEES M., STANLEY G. H. S. - A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues.
J. Biol. Chem., 1957, 226, 497.

35 - FRIEDMAN M., BYERS S. O. - Effects of diet on serum lipids of f etal, neonatal and pregnant rabbits.
Amer. J. Physiol., 1961, 201, 611.

36 - FURHUJELM U., cité par RAIHA C. E., in "Tissue metabolism in the human fetus".
Cold Spring Harbor Symp., 1954, 19, 143.

37 - FURMAN R. H., ALAUPOVIC B., HOWARD R. P. - Effect of androgens and estrogens on serum lipids and the composition and concentration of serum lipoproteins in normolipemic and hyperlipidemic states.
Progr. Bioch. Pharmacol., 1967, 2, 215.

38 - GENAZZANI A. R., ZAZAGOZA N., NERI P., FELBER J. P. - Human chorionic somato-mammotropin (HCS) : Effects on glucose metabolism in rat epididymal adipose tissue.
The Italian Journal of Biochemistry, 1970, 19, 232.

39 - GOLDWATER W. H., STETTEN D. - Studies in fetal metabolism. J. Biol. Chem. 1947, 169, 723.

40 - GRUMBACH M. M., KAPLAN S. L., ABRAMS C. L., BELL J. J., CONTE F. A. - Réponse des acides gras libres du plasma à l'administration de l'hormone chorionique "somatotrope prolactine". J. Clin. Endocr., 1966, 26, 478.

41 - HACKINNEY L. G., GOLBERG I. Y., EHRLICH F. E., FREYMANN K. C. - Analyse chimique du sang du cordon ombilical du nouveau-né, relation entre la maturité foetale et la souffrance périnatale; Pediatrics, 1958, 21, 555.

42 - HANON F., COQUOIN-CARNOT M., PIGNARD P. - Le liquide amniotique (Système amniotique). Masson et C° éditeurs, Paris 1955.

43 - HANON F., COQUOIN-CARNOT M., PIGNARD P. - Le liquide amniotique (Système amniotique). Revue générale des travaux et publications 1955-1960. Gynecol. et Obstet. 1961, 60, 211.

44 - HANSEN A. E., WIESE H. P., BOELSCHE A. N., HAGGARD M. E., ADAM D., DAVIS H. - Role of linoleic acid in infant nutrition. Clinical and chemical study of 428 infants fed on milk mixtures warying in kind and amount of fat.
Pediatrics, 1963, 31, supp. 11, 171.

45 - HANSEN A. E., WIESE H. F., ADAM D., BOELSCHE A. N., HAGGARD M.E., DAVIS H., NEWSON W. T., PESUT L. - Influence of diet on blood serum lipids in pregnant women and newborn infants.
Amer. J. Clin. Nutr., 1964, 15, 11.

46 - HAOUR F., COHEN M., BERTRAND J. - Radioimmunoassay of human chorionic somatommammotropin (HCS). Plasma levels in normal and abnormal pregnancies.
Rev. Europ. Et. Clin. Biol., 1971, 16, 124.

47 - HENRY R., THEVENET M. - Etude d'une méthode de détermination spécifique du prégnandiol, du prégnanetriol et du 20-céto-prégnandiol.
Bull. Soc. Chim. Biol., 1959, 41, 1 391.

48 - HERSHFIELDS M. S., NEMETH A. M. - Placental transport of free palmitic and linoleic acids in the guinea pigs.
J. Lip. Res., 1968, 9, 460.

49 - HIRSCH J., AHRENS E. H. - The separation of complex lipid mixtures by the use of silicic acid chromatography.
J. Biol. Chem. 1958, 233, 311.

50 - HIRSCH J., FARQUHAR J. W., AHRENS E. H., PETERSON M. L., STOFFEL W. - Studies of adipose tissue in man.
Amer. J. Clin. Nutr. 1960, 8, 499.

51 - HIRSCH J. - Fatty acid patterns in human adipose tissue.
In RENOLD A. E., CAHILL G. F. Handbook of Physiology (Section V: Adipose tissue.) Amer. Physiol. Soc. Williams and Wilkins Co. éditeurs, Baltimore 1965 p. 181.

52 - HOSAYA M., HAGERMAN D., VILLEE C. - Stimulation of fatty acid synthesis by oestradiol in vitro.
Biochem. J., 1960, 76, 297.

53 - HUGETT A. S. G. - The transport of lipids and carbohydrates across the placenta.
Cold Spring Harbor Symp., 1954, 19, 80.

54 - HYTTEN F. E., LEITCH I., - The physiology of human pregnancy.
Blackwell éditeur, Oxford 1964.

55 - JARRIER M., POLONOVSKI J. - Méthode de dosage des acides gras estérifiés et son application au sérum sanguin.
Bull. Soc. Chim. Biol., 1955, 37, 495.

56 - JAYLE M. F., SCHOLLER R., BEGUE J., HANNS L.
Oestrogènes, progestérone et leurs métabolites dans le sang et les urines de grossesse normales. In Hormonologie de la grossesse humaine. Gauthier-Villars éditeur, Paris, 1965, p. 75.

57 - JOSIMOVICH J. B., MAC LAREN J. A. - Presence in the human placenta and term serum of a highly lactogenic substance immunologically related to pituitary growth hormone.
Endocrinology, 1962, 71, 209.

58 - KAPLAN S. L., GRUMBACH M. M. - Studies of a human and simian placental hormone with growth hormone like and prolactine like activities.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1964, 24, 80.

59 - KAPLAN A., LEE V.F., - Serum lipid levels in infants and mothers at parturition.
Clin. Chim. Acta, 1965, 12, 258.

60 - KARIM S. M., DEVLIN J. - Prostaglandin content of amniotic fluid during pregnancy and labour.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth., 1967, 74, 230.

61 - KAEDEN H. S., DANCIS J., MONEY W. L. - Transfer of lipids across the guinea-pig placenta.
Amer. J. Obstet. Gynecol., 1969, 104, 364.

62 - KEELE D. K., KAY J. L. - Plasma free fatty acids and blood sugar levels in newborn infants and their mothers.
Pediatrics, 1966, 37, 597.

63 - KESSEL I., NARAYAK K. - Neonatal and maternal cholesterol levels in blood at birth.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth., 1966, 73, 800.

64 - KING K. C., ADAM P. A., LASKOWSKI D. E., SCHWARTZ R. - Sources of fatty acids in the newborn.
Pediatrics, 1971, 47, 192.

65 - KLEIN U. - Studies on the lipid metabolism of villi of mature human placentas.
Clin. Chim. Acta, 1967, 17, 95.

66 - KOREN Z., SHAFRIR E., - Placental transfer of free fatty acids in the pregnant rat.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1964, 116, 411.

67 - KRANTZ K. E., PANOS T. C., EVANS J. - Physiology of maternal-fetal relationship through the extracorporeal circulation of the human placenta.
Amer. J. Obstet. Gynecol., 1962, 83, 1214.

68 - KUNKEL H. G., AHRENS E. H., EISENMENGER W. J. - Application of turbidimetric methods for estimation of gamma globulin and total lipid to the study of patients with liver disease.
Gastroenterology, 1948, 11, 499.

69 - LARON Z., KOWALDO SILBERGELD A. - Fat mobilising effect of oestrogens.
Acta Endocrinol., 1965, 48, 125.

70 - LEAKE N. H., BURT R. L. - Effect of H. P. L. and pregnancy on glucose uptake in rat adipose tissue.
Am. J. Obstet. Gynecol., 1969, 103, 39.

71 - LE BRETON E., FERRET S. - Quelques aspects actuels du problème des acides gras indispensables et essentiels.
Exp. Ann. Bioch. Med., 1959, 21, 135.

72 - LE BRETON E., LEMARCHAL P. - Nouvelles acquisitions concernant les acides gras polydésaturés indispensables et essentiels.
Ann. Nutr. Alim., 1964, 18, 555.

73 - LE BRETON E., LEMARCHAL P., MENDY F. - Intérêt des acides gras polydésaturés essentiels dans la pratique quotidienne de la médecine d'enfants.
Rev. Ped., 1966, 2, 43.

74 - LEDERER J., DE MUYLER E., MEERSSEMAN F., BATAILLE J. - Diabète temporaire de la grossesse chez une surrénalectomisée.
In "La Femme enceinte, équilibre endocrinien et nutritionnel", Problèmes actuels d'endocrinologie et de nutrition, série n° 12, Expansion scientifique éditeur, Paris 1968, p. 165.

75 - LI C. H., GRUMBACH M. M., KAPLAN S. L., JOSIMOVICH J. B., FRIESEN H., CATT K. J. - Human chorionic somatomammotropin (H.C.S.) proposed terminology for designation of a placental protein.
Experientia, 1968, 24, 1188.

76 - LYMAN R. L., SHANNON A., OSTWALD R., MILJANICH P. - Effect of oestradiol and testosterone on the fatty acids of plasma cholesterol esters and phospholipids in the castrated rat.
Canad. J. Biochem., 1964, 42, 365.

77 - MAC BRIDE O. W., KORN E. D. - Uptake of free fatty acids and chylomicrons glycerides by guinea-pig mammary gland in pregnancy and lactation.
J. Lip. Res., 1964, 5, 453.

78 - MARINETTI C. V., SADAMIZZINO D. J., STOLZ F. - Lipids of cytochrome oxidase.
J. Biol. Chem., 1957, 224, 819.

79 - MENDY F., HIRTZ J., BERRET R., RIO B., ROSSIER A. - Etude de la composition en acides gras polydésaturés des lipides sériques de nourrissons soumis à des régimes différents.
Ann. Nutr. Alim., 1968, 22, 267.

80 - MERGER R., LEVY J., MELCHIOR J. - In "Précis d'obstétrique", Masson et Cie éditeurs, Paris 1957, p.25.

81 - MILLEN R. S., RUSS E. M., EDER M. A., BARR D. P. - Pregnancy complicated by hyperlipemia.
Amer. J. Obstet. Gynecol., 1956, 71, 326.

82 - NELSON G. H. - Defect of lipid metabolism in toxemia of pregnancy
Amer. J. Obstet. Gynecol., 1966, 94, 310.

83 - NELSON G. H. - Amniotic fluid phospholipid patterns in normal and abnormal pregnancies.
Amer. J. Obstet. Gynecol. 1969, 105, 1072.

84 - NICOLA P., DELLAPORTA A. - Comportement du tableau lipidique sérique chez le nouveau-né à terme, le prématuré et le post-maturé.
Minerva Pediatrica, 1958, 10, 1159.

85 - NIELSON P. E. - A study with radioactive phosphorus of the permeability of the rat placenta to phospholipid.
Amer. J. Physiol., 1942, 135, 670.

86 - NOVAK M., MELICHAR V., HAHN P. - Postnatal changes in the blood serum content of glycerol and fatty acids in human infants.
Biol. Neonat., 1964, 7, 179.

87 - NOVAK M. - Colorimetric ultramicromethod for the determination of free fatty acids.
J. Lip. Res., 1965, 6, 431.

88 - OLIVIER M. F., BOYD G. S. - Plasma lipid and serum lipoprotein patterns during pregnancy and puerperium.
Clin. Sci., 1955, 14, 15.

89 - OSTWALD R., LYMAN R. L. - Influence of sex and gonadal hormones on lipid metabolism in essential fatty acid deficient rats.
Lipids, 1968, 3, 199.

90 - PANIGEL M., NGUYEN H ANH J. - Ultrastructure des villosités placentaires humaines.
Path. Biol., 1964, 12, 927.

91 - PETERS J. B., HEINEMAN M., MAN E. B. - The lipids of serum pregnancy.
J. Clin. Invest., 1951, 30, 388.

92 - POPJAK G., BEECKMANS M. L. - Les phospholipides passent-ils à travers le placenta?
Biochem. J. GB., 1950, 46, 99.

93 - POPJAK G., BEECKMANS M. L. - Synthesis of cholesterol and fatty acids in fœtuses and in mammary glands in pregnant rabbits.
Biochem. J. GB., 1950, 46, 547.

94 - POPJAK G. - The mammalian fetus : physiological aspects of developement. The origin of fetal lipids.
Cold Spring Harbor Symp., 1954, 19, 200.

95 - PORTMAN O. W., BEHRMAN R. E., SOLTYS P. - Transfer of free fatty acids across the primate placenta.
Amer. J. Physiol., 1969, 216, 143.

96 - RAFSTET S. - Studies on serum lipids and lipoproteins in infancy and childhood.
Acta Paediat.,1955, 44, suppl., 102.

97 - RANDLE P. J., GARLAND P. B., HALES C. N., NEWSHOLME S. A. - The glucose fatty acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbance of diabetes mellitus.
Lancet, 1963, 1, 785.

98 - REBOUD P., GROSLAMBERT P., OLLIVIER C., GROULADE J. - Protéines et lipides plasmatiques au cours de la gestation normale et du post-partum.
Ann. Biol. Clin., 1967, 25, 383.

99 - ROBERTSON A., SPRECHER H. - Human placental lipid metabolism. I - Synthesis of phosphatidylcholine from lysophosphatidylcholine
Pediatrics, 1966, 38, 1028.

100 - ROBINSON R. W., HIGANO N., COHEN W. D. - Effects of long-term administration of estrogens on serum lipids of postmenopausal women.
New Engl. J. Med., 1960, 263, 828.

101 - ROBINSON R. W., et LEBEAU R. J. - Effect of conjugated equine estrogens on serum lipids and the clotting mechanism.
J. Atheroscler. Res., 1965, 5, 120.

102 - ROSSIER A. - Les acides gras indispensables. Leur rôle dans la physiologie et la pathologie du nouveau-né et du nourrisson.
L'alimentation et la vie, 1968, 56, 82.

103 - ROUX J. F., GRIGORIAN A., TAKEDA Y. - In vitro lipid metabolism in the developing human fetus.
Nature, 1967, 216, 819.

104 - ROUX J. F., ROMNEY S. L. - Plasma free fatty acids and glucose concentrations in the human fetus and newborn exposed to various environmental conditions.
Amer. J. Obstet. Gynecol., 1967, 97, 268.

105 - ROUX J. F., TAKEDA Y., GRIGORIAN A. - Lipid concentration and composition in human fetal tissue during development.
Pediatrics, 1971, 48, 540.

106 - ROUX F., YOSHIOKA T. - Lipid metabolism in the fetus during development.
Clin. Obstet. Gynecol., 1970, 13, 595.

107 - RUSS E. M., EDER H. A., BARR D. P. - Protein lipid relationship in human plasma. IV - Pregnancy and the newborn.
J. Clin. Invest., 1954, 33, 1662.

108 - SABATA V., NOVAK M. - Levels of total cholesterol in maternal and ombilical blood under physiological conditions.
Gynaecol., 1967, 163, 179.

109 - SABATA V., WOLF H., LAUSMANN S. - The role of free fatty acids, glycerol, ketone bodies and glucose in the energy metabolism of the mother and fetus during delivery.
Biol. Neonat., 1968, 13, 7.

110 - SKIPSKI V., SMOLOWE A., SULLIVAN R., BARCLAY M. - Separation of lipid classes by thin-layer chromatography.
Biochim. Biophys. Acta., 1965, 106, 386.

111 - SODERHJHELM L. - Fat absorption studies. VI - The passage of polyinsaturated fatty acids through the placenta.
Acta Soc. Med. Upsal. 1953, 58, 239.

112 - SOHAR E., BOSSAK E., WANG C., ADLERSBERG D. - Serum components in the newborn.
Science, 1956, 123, 461.

113 - SPRECHER H., ROBERTSON A. - Analysis of lecithin and cephalin fatty acids from human maternal and fetal blood, perfused placenta, chorion leave and amnion.
J. Lab. Clin. Med., 1967, 70, 489.

114 - STAHL E., - Dünnschicht chromatographie.
Springer Verlag éditeurs, Berlin 1962.

115 - STEMBERA Z. K., HODR J. - The relationship between the blood levels of glucose, lactic acid, and pyruvic acid in the mother and in both umbilical vessels of the healthy fetus.
Biol. Neonat., 1966, 10, 227.

116 - STOFFEL W., CHU F., AHRENS E. H. - Analysis of long chains fatty acids by gaz liquid chromatography. Micromethod for preparation of methyl esters.
Anal. Chem., 1959, 31, 307.

117 - SVANBORG A., VIKROT O. - Plasma lipid fractions, including individual phospholipids at various stages of pregnancy.
Acta Med. Scand., 1965, 178, 615.

118 - SVENDSEN E. K., GRUND I. - Total lipids and lipid pattern in amniotic fluid and vernix caseosa. A preliminary report.
Acta Obstet. Gynecol. Scand., 1966, 45, sup. 9, 80.

119 - SWEENEY M. J., ETTELDORE J. N., THROOP L. J., TIMMA D. L., WRENN E. L. - Diet and fatty acid distribution in subcutaneous fat and in the cholesterol triglyceride fraction of serum of young infants.
J. Clin. Invest., 1963, 42, 1.

120 - SZABO A. J., GRIMALDI R. D., JUNG W. F. - Palmitate transport across perfused human placenta.
Metabolism, 1969, 18, 406.

121 - TELEGDY G., WEEKS J. W., LERNER U., STAKEMANN G., DICZFALUSY E. - Acetate and cholesterol metabolism in the human feto-placental unit at midgestation. I - Synthesis of cholesterol.
Acta Endocrinol., 1970, 63, 91.

122 - THOMASSON H. J. - Biological standardisation of essential fatty acids (a new method).
Intern. Z. Vitam., 1953, 25, 62.

123 - TURTLE J. R., BECK P., DAUGHDAY W. H. - Purification of human placental lactogen.
Endocrinology, 1966, 79, 187.

124 - TURTLE J. R., KIPNIS D. M. - The lipolytic action of human lactogen on isolated fat cells.
Biochim. Biophys. Acta, 1967, 144, 583.

125 - VAN DUYNE C. M., HAVEL R. J. - The plasma lipids in pregnancy and in the newborn.
Clin. Obstet. Gynecol., 1960, 3, 326.

126 - VAN DUYNE C. M., HAVEL R. S. - Transfer of palmitic acid I-(^{14}C) across placentas of sheep and rabbits.
Clin. Res., 1960, 8, 111.

127 - VAN DUYNE C. M., PARKER H. R., HAVEL R. J., HOLM L. W.- Free fatty acid metabolism in fetal and newborn sheep.
Amer. J. Physiol., 1960, 199, 987.

128 - VAN DUYNE C. M., HAVEL R. J., FELTS J. M. - Placental transfer of palmitic acid I-(^{14}C) in rabbits.
Amer. J. Obstet. Gynecol., 1962, 84, 1069.

129 - VAN HANDEL E., ZILVERSMITH D. - Micromethod for the direct determination of serum triglycerides.
J. Lab. Clin. Med., 1957, 50, 152.

130 - VILLEE C. A., LORING J. M. - Alternative pathways of carbohydrate metabolism in fetal and adult tissues.
Biochem. J., 1961, 81, 488.

131 - VON STUDNITZ W. - Studies on serum lipids and lipoproteins in pregnancy.
Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1955, 7, 329.

132 - WALLACE W. M. - Why and how are children fat?
Pediatrics, 1964, 34, 303.

133 - WHALEY W. H., ZUSPAN F. B., NELSON G. H. - Correlation between maternal and fetal plasma levels and glucose free fatty acids.
Amer. J. Obstet. Gynecol., 1966, 94, 419.

134 - WIDDOWSON E. M., SPRAY C. M. - Chemical development in utero.
Arch. Dis. Child., 1951, 26, 205.

135 - WIDDOWSON E. M. - In "Biology of gestation" by ASSALI N. S., Academic Press editeurs, N. Y. 1968, p. 7.

136 - WOLF H., LOHR H. - Fat metabolism of the healthy infant.
Ergehn. Inn. Med. Kinder., 1967, 25, 25.

137 - ZEE P. - Lipid metabolism in the newborn. I- Phospholipids in cord and maternal sera.
Pediatrics, 1967, 39, 82.

138 - ZEE P. - Lipid metabolism in the newborn. II - Neutral lipids.
Pediatrics, 1968, 41, 640.

139 - ZELEWSKI L., VILLEE C. A. - The biosynthesis of squalene, lanosterol and cholesterol by minced human placenta.
Biochemistry, 1966, 5, 1805.